AUS DER KÖNIGLICHEN FRAUENKLINIK ZU WÜRZBURG.

EXPERIMENTELLE BEITRÄGE

ZUR

BIOLOGIE DER SCHWANGERSCHAFT.

HABILITATIONSSCHRIFT

VERFASST UND DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KGL. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

VORGELEGT VON

DR. OSCAR POLANO.

WÜRZBURG.
DRUCK DER KGL. UNIVERSITÄTSDRUCKEREI VON H. STÜRTZ.
1904.

AUS DER KÖNIGLICHEN FRAUENKLINIK ZU WÜRZBURG.

EXPERIMENTELLE BEITRÄGE

ZUR

BIOLOGIE DER SCHWANGERSCHAFT.

HABILITATIONSSCHRIFT

VERFASST UND DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KGL. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

VORGELEGT VON

DR. OSCAR POLANO.

ACAD. LUGD.BAT. BIBL.

WÜRZBURG.

DRUCK DER KGL. UNIVERSITÄTSDRUCKEREI VON H. STÜRTZ.

1904.

Die Lehre von der Physiologie der Empfängnis und der intrauterinen Entwicklung der Leibesfrucht, welche die Grundlage jeder wissenschaftlichen Geburtskunde bilden muss, gehört trotz einer jahrzehntelangen Arbeit von Anatomen, Physiologen, Klinikern und Zoologen zu den am wenigsten geklärten Kapiteln unseres Spezialfaches.

Nach Festlegung der fundamentalsten Tatsachen über das Wesen der Befruchtung und der Zellvermehrung bei den Tieren unter Führung der Entwicklungsgeschichte und der vergleichenden Anatomie tritt nunmehr die Aufgabe an uns heran, den Menschen speziell ins Auge zu fassen und die zahllosen Fragen, die vom Akt der Zeugung bis zur Geburt noch der Lösung harren, einzeln zu bearbeiten. Um einige Aussicht auf Erfolg zu gewinnen, ist hier wiederum eine strenge Spezialisierung des Stoffes unerlässlich.

Da für die Frühstadien das entsprechende Material kaum zu beschaffen ist, wenden wir uns den spätesten Schwangerschaftszeiten zu und überlegen zunächst: welche Fragen sind bezüglich des letzten Schwangerschaftsmonats beantwortet, welche harren noch der Lösung? wie vermögen wir ferner die Materie am besten anzugreifen, um nur einen Schritt auf diesem Gebiet vorwärts zu kommen?

Am geklärtesten sind naturgemäss unsere anatomischen Kenntnisse über Topographie und Struktur des mütterlichen Fruchthalters, der Frucht und ihrer Anhänge. Da es aber sicherlich nicht Aufgabe des denkenden Anatomen ist, sich mit der einfachen Beschreibung der gefundenen Bilder zu begnügen,

sondern im Anschluss hieran die wesentlichere Frage nach dem Ursprung und der Bedeutung des Gefundenen zu erörtern, reichen sich hier Entwicklungsgeschichte und Physiologie die Hand.

Die Frage nach dem Ursprung der für die letzte Schwangerschaftszeit typischen Gewebe ist wohl im allgemeinen geklärt, nachdem die Genese des Syncytiums von den meisten Anatomen als fetal sichergestellt angenommen ist. Anders steht es aber mit unserer Kenntnis von den Lymphbahnen der fetalen Placenta, die trotz ihrer sicherlich enormen physiologischen Bedeutung anatomisch beinahe völlig unbearbeitet sind. Auch die seit langer Zeit uns histologisch bekannten Schwangerschaftsveränderungen der mütterlichen Uterusschleimhaut sind erst in jüngster Zeit physiologisch unserem Verständnis näher gerückt. Wir lernten die Bedeutung des Ödems und der Leukocyten für den Abbau der Uterusschleimhaut kennen, die hierdurch in der Ernährung herabgesetzt zur Embryotrophe wird. Auf der anderen Seite erscheint die fetale Placenta als wirkliches Fressorgan, das mit Hilfe des Syncytiums bestimmte organische und anorganische Stoffe (z. B. Eisen, Fett, Hämoglobin), von dem zerfallenen mütterlichen Gewebe stammend, dem Fetus auf dem Wege der Histolyse und Phagocytose übermittelt (Bonnet, Kolster). Bisher ist die Zahl der hierbei ermittelten Körper aus färbetechnischen Gründen eine geringe.

Da jeder lebende Organismus neben dem Aufbau noch die Funktion des Abbaues erfüllt, so liegt die Frage nach der Art sowie nach den Ausscheidungswegen der fetalen Stoffwechselprodukte nahe, ohne dass wir bis jetzt hierauf eine Antwort zu geben im stande wären [1]).

Sehen wir also bereits bei der Betrachtung der Gewebe eine Reihe von Problemen noch ungelöst, so tritt die Unsicherheit unserer Kenntnisse bei Betrachtung der für die Schwanger-

---

[1]) In jüngster Zeit scheint durch die interessanten experimentellen Studien von A. Kreidl und L. Mandl die Aussicht auf eine spätere Lösung dieser Fragen erleichtert zu sein.

schaft wichtigen Gewebsflüssigkeiten noch mehr zu tage. Letztere sind: mütterliches und kindliches Blut, das Sekret der Brustdrüse, das Fruchtwasser und der fetale Urin [1]).

Zu ihrer Erforschung sind bisher folgende Untersuchungsmethoden angewandt worden: 1. die mikroskopische Betrachtung, 2. die chemische Analyse, 3. die physikalisch-chemische Methode und 4. der experimentelle Weg. Es ist hier nicht der Ort, die zahllosen Arbeiten über dieses umfangreiche Gebiet einzeln anzuführen und ihre teilweise sich völlig widersprechenden Resultate wiederzugeben. In dem neuesten Handbuch der Geburtshilfe von F. v. Winckel finden sie durch v. Rosthorn und Gönner eine erschöpfende Schilderung. Nur ein Vergleich der erwähnten 4 Untersuchungsmethoden miteinander erscheint zur Bestimmung ihrer Leistungsgrenze berechtigt.

Die mikroskopische Prüfung der Gewebsflüssigkeiten vermag uns nur über die in ihr suspendierten geformten Elemente Aufschluss zu geben. Die Chemische Analyse genügt zunächst durch den einwandsfeien quantitativen und qualitativen Nachweis der Komponenten, soweit anorganische und eine grosse Zahl organischer Stoffe in Betracht kommen, den weitgehendsten Forderungen. Aber die sicherlich für das Leben charakteristischsten Stoffe, die Eiweisse und die ihnen nahestehenden organischen Verbindungen sind hierbei unberücksichtigt geblieben; dieses lässt sich bei der völligen Unsicherheit unserer diesbezüglichen chemischen Forschung, die sich mit einer äusserst groben Differenzierung einiger dieser Stoffe begnügen muss, nicht ändern. Ein gleicher Mangel haftet der mit bewundernswertem Fleiss gerade von gynäkologischer Seite durchgeführten physikalisch-chemischen Untersuchung an, deren Ergebnisse sicherlich unsere Kenntnisse von der molekularen Konzentration der Gewebsflüssigkeiten in und ausserhalb der Schwangerschaft bereichert haben. Wenn aber ein grundlegender Forscher auf diesem Gebiet wie Köppe schreibt: „Wollen wir

[1]) Die Zusammensetzung der lymphatischen Flüssigkeiten des Fetus sind uns ebenfalls noch völlig unbekannt.

den Anteil der einzelnen Substanzen einer Flüssigkeit am osmotischen Druck derselben angeben, so sehen wir ohne weiteres, dass wir die Eiweisssubstanzen ausser Spiel lassen können, ihr Anteil am osmotischen Druck ist selbst bei hoher Konzentration ein verschwindend geringer gegenüber den andern Stoffen", so können wir diese Erklärung ebenso gut anders fassen und sagen: Bei allen Konzentrationsberechnungen von Lösungen (Gefrierpunktsbestimmung, elektrische Leitfähigkeit, Hämatokrit) ist nicht nur die Art, sondern auch die Menge der gelösten Eiweisse völlig unberücksichtigt geblieben. Dies ist zwar selbstverständlich, verdient aber eine besondere Hervorhebung, um die in letzter Zeit mehrfach hervortretende Ansicht zurückzuweisen, mit Hilfe der physikalisch-chemischen Methoden allein die Probleme der Beziehungen von kindlichen und mütterlichen Gewebsflüssigkeiten lösen zu können.

Als letzter Weg ist endlich das Experiment am Lebenden durch Einführung körperfremder Stoffe anzuführen. Während die bisher angeführten Untersuchungsmethoden uns vor vollendete Tatsachen stellen, gibt uns das richtig ausgeführte Experiment die Möglichkeit, jede gewünschte Phase des Werdegangs von Ereignissen uns zugänglich zu machen und über die Art des Entstehens eine Vorstellung zu gewinnen.

In neuester Zeit ist nun zu den erwähnten Methoden eine neue Art der Untersuchung gekommen, die als dringend ersehnte Ergänzung ihrer Vorläufer mit grösster Genugtuung begrüsst zu werden verdient. Es ist dies die sogenannte „biologische Untersuchungsmethode", welche es sich zur Aufgabe macht, unsere bisherigen beinahe negativen Kenntnisse von den Körpereiweissen und den mit ihnen eng verbundenen organischen Stoffen zu fördern, indem sie uns vor allem in ihre Beziehungen zueinander einen Einblick gewährt. Das biologische Verhalten von Gewebflüssigkeiten — hierher gehören auch die Sekrete, Zellaufschwemmungen u. s. w. — wird geprüft 1. durch das Feststellen unten näher bestimmter Reaktionen, welche sie im Reagensglas, mit Gewebsflüssigkeiten derselben

oder meist anderer Spezies gemischt, auslösen; 2. durch Beobachtung der Veränderungen, die sie in den Gewebsflüssigkeiten anderer Tiere verursachen, denen sie vorher systematisch einverleibt sind.

Diese neue Form der wissenschaftlichen Forschung ist bekanntlich mit dem Namen Paul Ehrlichs untrennbar verbunden. Denn wenn auch manche der hierher gehörigen Phänomene früheren Forschern bekannt geworden, so ist doch durch sein Ingenium das gemeinsame dieser Vorgänge als biologisch d. h. als gesetzmässig für den lebenden Organismus erkannt worden. Dieses hohe Verdienst wird immer bestehen bleiben, auch wenn die künftige Forschung vielleicht seinen einen oder anderen Erklärungsversuch dieser Erscheinungen modifizieren wird.

Die folgenden Untersuchungen über die Biologie der Schwangerschaft können kein in sich abgeschlossenes Ganzes darstellen; beinahe jeder Versuch wirft neue Fragen aus dem Gebiet der Physiologie oder Pathologie auf. Da ich aber glaube, dass nur ein langsames, systematisches Durcharbeiten der normalen Verhältnisse, vom einfachsten beginnend, Aussicht auf wissenschaftliche Wertigkeit hat, bringe ich im folgenden nur Untersuchungen über kindliche und mütterliche normale Gewebsflüssigkeiten, sowie über einige Stoffwechselfragen, die sich aus den gewonnenen Resultaten von selber ergaben. Die von J. Veit inaugurierte Lehre von den Cytolysinen der Placenta, die in jüngster Zeit durch mehrere Arbeiten (Liepmann, Opitz, Weichardt) erweitert wurde, konnte im folgenden noch nicht berücksichtigt werden, um die Materie nicht zu sehr zu zereissen. Ich hoffe aber in einer Fortsetzung dieser Arbeit eine Nachprüfung der angeführten Untersuchungen über das biologische Verhalten des placentaren Gewebes bringen zu können.

Da die folgenden Ausführungen zum grössten Teil an gewisse von Ehrlich und seinen Schülern aufgestellte Grundsätze sich anlehnen, dieselben aber noch nicht Allgemeingut

aller wissenschaftlichen Kreise geworden sind, muss ich eine kurze, möglichst vereinfachte Darstellung der heutigen beträchtlich ausgebauten Ehrlichschen Seitenkettentheorie vorausschicken; ich stütze mich hierbei auf Ehrlichs und seiner Schüler Originalarbeiten, im besonderen auf die referierenden Abhandlungen von Aschoff und von Dungerns.

Ich möchte aber noch einmal vorher ausdrücklich hervorheben, dass wir strenge zwischen den biologischen Phänomenen und ihren Erklärungsversuchen zu unterscheiden haben: erstere sind Tatsachen, letztere Theorie, wenn auch experimentell wohl begründete.

Wenn wir dem lebenden Organismus körperfremde Substanzen zuführen, welche chemisch Eiweisse oder mit letzteren eng verbundene Körper tierischer oder pflanzlicher Natur darstellen, so reagiert der Organismus auf die eingeführten Stoffe in verschiedener Weise: entweder scheidet er dieselben, ohne dass es zu irgend welcher gegenseitigen Beeinflussung gekommen wäre, als indifferente Stoffe nach kurzem Beherbergen aus, oder dieselben treten mit bestimmten Zellen des Organismus in feste Verbindung. Diese beiden Möglichkeiten finden ihre Erklärung in der Vorstellung, dass der Protoplasmaleib der Körperzellen aus den mannigfachst gebauten Eiweissmolekülen besteht. Wenn nun eine einzige Atomgruppe der letzteren chemisch derartig konstituiert ist, dass sie zu einer bestimmten Atomgruppe der eingeführten Moleküle maximale spezifische Verwandtschaft zeigt, so wird es zur Bindung der zwei sich entsprechenden Atome kommen; hierdurch wird aber eine Verankerung der eingeführten Substanz an die Körperzelle bewirkt. Es lässt sich dieser Vorgang vielleicht grob physikalisch mit dem Anziehen von Körpern vergleichen, deren Oberfläche mit Eisenteilchen bedeckt ist und die in ein mit Flüssigkeit gefülltes Gefäss geraten, dessen Innenwand mit magnetischen Eisensplittern belegt ist. Es besteht nun nach Ehrlich „jedes funktionierende Zellprotoplasma aus einem Kern, dem soge-

nannten Leistungskern, und demselben angefügten Seitenketten von verschiedener Funktion". Diese Seitenketten, welche ja bekanntlich der ganzen Theorie Ehrlichs ihren Namen gegeben haben, müssen wir uns demnach als die verschiedenfachst gebauten chemisch wirksamen Gruppen des lebenden Protoplasmas vorstellen. Entsprechend den funktionellen Unterschieden der einzelnen Zellen (z. B. Ganglien und Endothelien, Muskel- und Drüsenzelle) ist die grösste Verschiedenheit in den konstituierenden Seitenketten physiologisch differenter Körperzellen ferner anzunehmen.

Wird nun ein fremd eingeführtes Atom infolge maximaler chemischer Affinität an das entsprechende Atom einer Seitenkette verankert, letzteres also gewissermassen aus dem Haushalt der betreffenden Körperzelle ausgeschaltet, so wird dieser fühlbare Defekt, entsprechend den neuen Regenerationsarbeiten von Weigert, durch Neubildung der beschlagnahmten Atomgruppe ersetzt. Nehmen nun durch eine systematische Einverleibung der fremden Substanz die zugeführten Atomgruppen die gerade regenerierten der Seitenketten in Beschlag, so kommt es zu „einer Art Training der Zelle", durch das die verbrauchten Seitenketten in immer ausgedehnterem Masse erzeugt werden. Zuletzt wird aus der Kompensation eine Überkompensation, die „trivial ausgedrückt der Zelle selbst zu viel wird und als unnützer Ballast nach Art eines Exkretes an das Blut abgegeben wird" (Ehrlich). Diese überproduzierten und abgestossenen Seitenketten des Zellprotoplasmas stellen nun die sogenannten Antikörper dar.

Selbstverständlich sind durch diese theoretischen Vorstellungen Ehrlichs, wie er selber jederzeit betont hat, nur gewisse Anhaltspunkte gegeben, wie man sich diese Verhältnisse ungefähr verständlich machen kann; er hat uns aber gleichzeitig hiermit eine Direktive für die weitere Forschung gegeben, die sich schon jetzt in der wunderbarsten Weise als fruchtbringend bewährt hat.

Kehren wir nun zu unsern obigen Ausführungen zurück, so ist es durchaus verständlich, dass die noch mit der Zelle

verbundene Seitenkette, welche durch chemische Verwandtschaft eine Verankerung des eingeführten Eiweisses bedingt, hierdurch eine Einwirkung des letzteren auf die Zelle ermöglicht. Auf der anderen Seite wird die abgestossene und frei z. B. im Blute kreisende Seitenkette den eingeführten, ihr chemisch verwandten Körper abfangen, an sich binden und auf diese Weise ein Einwirken desselben auf die in loco bleibende Körperzelle unmöglich machen.

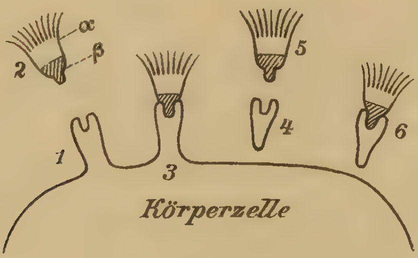
Diese in gröbster Form von mir soeben wiedergegebenen Grundbegriffe der Ehrlich'schen Theorie sind von ihrem Schöpfer in sinngemässer Weise graphisch dargestellt worden zur Vereinfachung der folgenden komplizierteren Verhältnisse. Auch müssen wir gewisse Bezeichnungen Ehrlichs, welche bestimmte Begriffe scharf umgrenzen, aus dem gleichen Grunde uns zu eigen machen. Ich verwende dabei Ehrlichs definitive Nomenklatur, da die zahlreichen Synonyma die verwickelten Verhältnisse noch komplizierter machen.

Alle körperfremden Substanzen, welche die Zellen zu einer Überproduktion und Abstossung von Seitenketten anregen, bezeichnen wir als „immunisierende Substanzen" gleich: I. S. Die an die Körperzellen gebundenen Seitenketten, welche eine Aufnahme der I. S. ermöglichen, nennen wir Rezeptoren, sobald sie aber nach Abstossung als freie Rezeptoren im Blute kreisen, heissen sie: Haptine (*ἅπτειν* = Binden).

Sehen wir uns nunmehr die Rezeptoren und immunisierenden Substanzen an, so ist es nach den obigen Ausführungen von vorneherein wahrscheinlich, dass ein komplizierter Bau der I. S. ebenfalls einen komplizierter zusammengesetzten Rezeptor verlangt. Als relativ einfachst gebaute Körper treten uns die Toxine und die gelösten Fermente sowie ihre Antikörper, die Antitoxine und Antifermente, entgegen. Wir verstehen unter Toxinen bekanntlich lösliche Gifte, speziell unter den am besten bekannten Bakteriotoxinen Stoffwechselprodukte der Bakterien, welche wie z. B. bei Tetanus und Diphtherie ohne Vorhandensein von Bakterien die typischen

Krankheitsbilder hervorzurufen vermögen. Ein derartiges Toxinmolekül besteht nun, wie Ehrlich in mühsamen Experimenten nachweisen konnte, aus zwei voneinander unabhängigen Atomkomplexen. Der eine greift an den Rezeptor resp. das Haptin an und wird als haptophor bezeichnet, der andere ist der eigentliche Träger des Giftes und wird toxophor genannt. Die haptophore Atomgruppe bewirkt durch Verankerung mit den nicht abgestossenen Rezeptoren die Überleitung des Giftes auf die Zelle oder durch Bindung der Haptine das Fernhalten des Giftes von den Zellen.

Auf die mannigfachen Unterarten und Umwandlungen der Toxine (Toxone einerseits, Proto-, Deutero- und Tritotoxin andererseits mit je einer α- und β-Modifikation und ihre Umwandlung in Toxoide) braucht bei dieser elementaren Darstellung nicht näher eingegangen werden, zumal diese Verhältnisse für die kommenden Untersuchungen nicht in Betracht kommen. Entsprechend der einfachen haptophoren Atomgruppe des Giftmoleküls ist der Rezeptor einfach gebaut (Rezeptor erster Ordnung), so dass sich im graphischen Bild die Verhältnisse wie folgt ausnehmen würden:



1. Rezeptor erster Ordnung. 2. Toxinmolekül: α) toxophore, β) haptophore Gruppe. 3. An die Seitenkette verankertes Toxin. 4. Haptin-Antitoxin. 5. Freies Toxin. 6. Antitoxin-Toxinbindung.

Während also die Bildung des Antitoxins einen vitalen Vorgang (Seitenkettenabstossung) darstellt, haben wir es bei der Bindung von Toxin und Antitoxin mit einem rein chemischen Prozess zu tun;

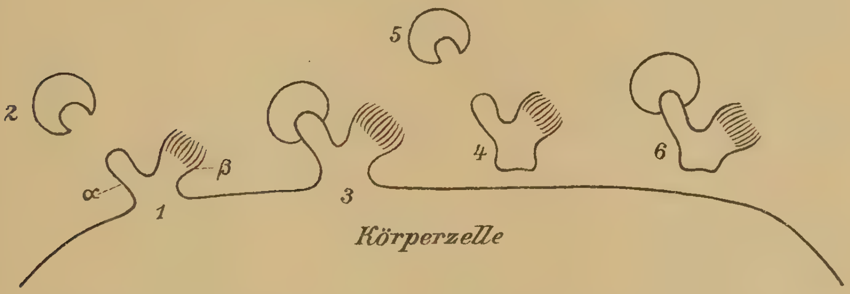
eine Atomgruppe des Giftkomplexes zeigt zu einer andern des Antitoxinkomplexes maximale spezifische Verwandtschaft „und fügt sich ihm leicht an wie Schlüssel an Schloss, nach dem für die spezifische Wirkung der Fermente von Emil Fischer angestellten Vergleiche". Es ist uns daher auch ausserhalb des lebenden Körpers, z. B. im Reagensglas, die Möglichkeit gegeben, die rein chemische Bindung isolierter Toxine und Antitoxine durchzuführen, ohne Mitwirkung von Körperzellen, entgegen den früheren Ansichten Buchners und Rouxs.

Ein gleiches Verhalten zeigen alle Toxine und ihre Antikörper, z. B. die Pflanzengifte: Rizin, Abrin, (Ehrlich, P. Römer), Schlangengifte (Kanthack), sowie die Fermente: Labencym (Briot, v. Dungern, Morgenroth) u. a. m.

Ein anderer komplizierterer Vorgang wird durch Immunisierung des Organismus mit gewissen sich chemisch voraussichtlich als leicht fällbare Eiweisse (P. Müller, Rostoski) charakterisierenden Körpern ausgelöst. Ein einfaches Experiment möge dies Phänomen der sogenannten Präzipitation erläutern. Wenn ich einem Kaninchen menschliches Blutserum injiziere, so findet nach angeführten biologischen Grundsätzen eine Überproduktion von Antikörpern gegen das eingeführte Menschenserum statt. Setze ich nun das Serum dieses Kaninchens, welches also die genannten Antikörper enthält, anderem menschlichen Serum zu, so tritt eine Fällung (Präzipitation) auf, welche unter dem Bilde der bekannten Eiweissfällung durch Zusatz von Esbachs Reagens erfolgt. Setze ich dasselbe Immunserum dem Blute einer anderen Spezies (Hammel, Rind) zu, so bleibt die Reaktion aus (Uhlenhut, Wassermann). Wechsele ich die immunisierende Substanz, indem ich das Tier z. B. mit Milch, Blutplasma (vorher nur Serum), Bakterien vorbehandle, so tritt bei Zusatz des spezifischen antikörperhaltigen Serums zu der entsprechenden I. S, also Milch, Blut, Bakterien ein chemisch ähnliches, äusserlich aber differentes Phänomen auf. Je nachdem es sich um eine Zusammenklumpung (Bakterien, Erythrocyten) oder Gerinnung (Milch) handelt, sprechen wir von

Agglutination oder Koagulation (Gruber, Kraus, Bordet u. a.). Die erzeugten Antikörper, welche die Reaktion auslösen, nennen wir Präzipitine, Agglutinine oder Koaguline.

Wie stellen sich nun chemisch diese Vorgänge dar? Durch experimentelle Untersuchungen hat die Ehrlichsche Schule den Nachweis erbracht, dass es sich hierbei um einen der Toxin-Antitoxinbindung ähnlichen Vorgang handelt; nur muss der Rezeptor resp. das Haptin ausser der einfachen haptophoren Atomgruppe eine „zymophore" besitzen, welche die fermentative Umwandlung des verankerten Rieseneiweissmoleküls besorgt. Graphisch würde sich demnach der Vorgang folgendermassen darstellen:

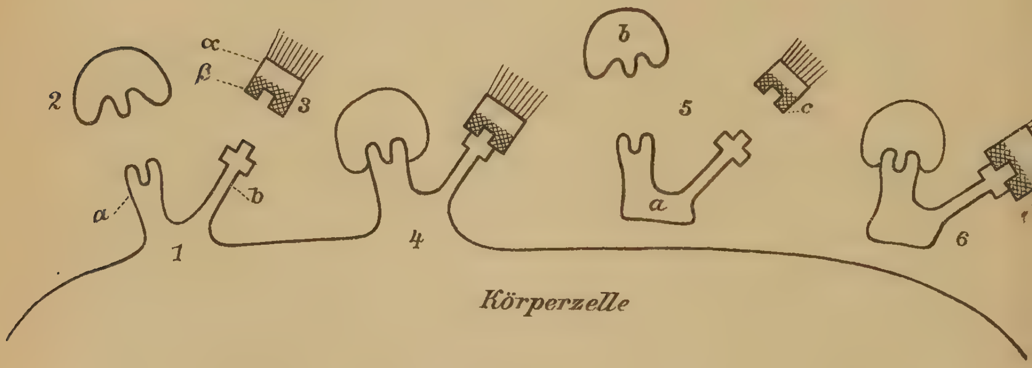


1. Rezeptor zweiter Ordnung: α) haptophore, β) zymophore Atomgruppe. 2. Immunisierende Substanz (Eiweiss). 3. Bindung von 1 und 2. 4. Freier Rezeptor = Koagulin etc. = Antikörper. 5. = 2.
6. Bindung der I. S. durch den Antikörper.

Endlich ist noch die Bildung einer von den Antitoxinen, Agglutininen etc., völlig abweichend gebauten Art von Antikörpern zu erwähnen, welche wir nach ihrer Fähigkeit den verankerten Stoff aufzulösen, als „Lysine" bezeichnen. Je nachdem es sich hierbei um eine Auflösung von roten Blutkörperchen, Bakterien oder Körperzellen handelt, sprechen wir von: Hämo-Bakterio-oder Cytolyse; die entsprechenden Antikörper nennen wir: Hämolysine, Bakteriolysine, Cytolysine. Wenn wir bereits bei der Agglutination die Fermentwirkung einer Atom-

gruppe des Rezeptors kennen gelernt haben, so liegen bei den lytischen Vorgängen die Verhältnisse in gewisser Hinsicht ähnlich; jedoch ist das Ferment nicht ein Bestandteil der Protoplasmaseitenkette, sondern zirkuliert frei und unabhängig normalerweise in der Blutflüssigkeit. Seine direkte Verbindung und Einwirkung auf das zu lösende Molekül ist unmöglich und kann nur durch Vermittlung der Seitenkette erfolgen. Letztere muss daher zwei haptophore Gruppen besitzen, eine zur Bindung des Ferments, die andere zur Verankerung des aufzulösenden Moleküls. Das Ferment nennen wir in diesem Fall nach Ehrlich Komplement, die Seitenkette, wegen ihrer Fähigkeit doppelt zu fassen, heisst Ambozeptor auch Immunkörper. Letzterer besteht also aus zwei haptophoren Gruppen, von denen die an das Komplement angreifende als: komplementophil, die an den sogenannten Antiimmunkörper (Bakterienleib, Erythrocyten) sich bindende als cytophil bezeichnet wird.

Im graphischen Bilde würde sich demnach der Vorgang etwa so darstellen:



1. Rezeptor dritter Ordnung: a) cytophile, b) komplementophile Atomgruppe. 2. I. S. 3. Komplement: α) zymophore, β) haptophore Atomgruppe. 4. Bindung von 2 und 3 durch Seitenkette. 5. a) freier Ambozeptor = Antikörper, b) freie I. S. (z. B. Erythrocyt), c) freies Komplement. 6. Bindung derselben (z. B. bei Hämolyse).

Im Reagensglase tritt uns dieser Vorgang der Auflösung in der einfachsten Form bei der Hämolyse vor Augen: das vorher undurchsichtige Blut wird lackfarben. Dass dieser Vorgang ein

rein chemischer ist, der mit dem gleichen physikalischen Phänomen infolge von Anisotonie (z. B. bei Leitungswasserzusatz) nicht das geringste zu tun hat (Baumgarten), ist in einfachster Weise festgestellt worden.

Kehren wir einen Augenblick zur Betrachtung des Ambozeptors und Komplements zurück. Ersterer ist im Gegensatz zu letzterem hitzebeständig, während das Komplement bei einer längeren Erhitzung auf 56° C. zerstört wird. Es gelingt auf diese Art leicht die Ambozeptoren rein darzustellen. Das Komplement, ein Bestandteil aller Sera, enthält wiederum zwei Atomgruppen, eine zymophore und eine haptophore. „Da unter dem Einfluss des Komplements Erscheinungen auftreten, die man mit Pfeifer als der Verdauung analog ansehen muss, so werden wir nicht fehlgehen, wenn wir dem Komplement dem Charakter eines Verdauungsfermentes vindizieren". (Ehrlich). Wenn wir ein komplementhaltiges, sogenanntes „aktives" Serum durch Erwärmen seiner Komplemente berauben, nennen wir dies „inaktivieren", fügen wir durch Zusatz normalen Serums wiederum Komplemente hinzu, so bezeichnen wir dies als „reaktivieren".

Wenn wir uns bisher der Einfachheit halber die Bildung der verschiedenen Antikörper (Antitoxine, Agglutinine, Ambozeptoren etc.) als direkte Reaktion gleicher oder verschiedener Körperzellen auf gewissermassen experimentell eingeführte fremde organische Stoffe pflanzlicher oder tierischer Natur vorgestellt haben, so bedarf diese Auffassung einer Erweiterung. Es bildet das ganze Leben in diesem Sinne eine Reihenfolge biologischer Experimente und wir müssen uns vorstellen, dass auch spontan die oben geschilderten Vorgänge in eingeschränktem Masse stattfinden. Die Seitenketten, also die verschiedenen chemischen Gruppen des Protoplasmas, haben ihre Alltagsarbeit bei dem gewöhnlichen Leben im Zellhaushalt zu leisten. „Es ist eben die Antikörperbildung nicht als eine gegen schädigende Zellen oder giftige Substanzen gerichtete Schutzreaktion des Organismus aufzufassen, sondern

erfolgt nach allgemeinen biologischen Gesetzen. Auch unschädliche protoplasmatische Substanzen, welche in die Zirkulation der Antikörper liefernden Tiere gelangen, lösen diese Reaktion aus“ (v. Dungern). So können wir uns an der Hand der Ehrlichschen Theorie allein hinlänglich die Tatsache erklären, dass sich im normalen Serum die verschiedensten Antikörper vorfinden, deren Existenz wir durch einfachen Reagensglasversuch feststellen können. Ebenso ist es verständlich, wenn wir z. B. bei den Lysinen eine Anzahl verschiedener Ambozeptoren neben den stets vorhandenen Komplementen vorfinden. Ähnlich liegen die Verhältnisse, wie Ehrlich gezeigt hat, in einem spezifisch wirkendem hämolytischen oder baktericiden Serum (also nach Vorbehandlung des Tieres mit der spezifischen Substanz); es finden sich nicht eine, sondern zahlreiche Arten von Ambozeptoren, die sich durch Verschiedenheit ihrer cyto- und komplementophilen Gruppe auszeichnen. Was endlich die Komplemente angeht, so ist ihnen nicht nur die Vielheit, sondern auch eine gewisse Inkonstanz, wie Weichardt und Ehrlich gezeigt haben, eigen. In ein und derselben Tierspezies können im Laufe von Wochen Komplemente schwinden und wiederkommen.

Auf die komplizierten Bildungen von Antiambozeptoren und Antikomplementen bei Einspritzung z. B. lackfarbenen Blutes in die gleiche Spezies oder das gleiche Individuum, sowie auf die hiermit eng zusammenhängende Lehre von den Auto- oder Isolysinen kann hier nicht näher eingegangen werden.

Unsere bisherigen Ausführungen sollen ja nur die für das Verständnis der folgenden Experimente nötigen Grundvorstellungen wiedergeben und verzichten auf Vollständigkeit, historische Reihenfolge, Begründung der Lehre und Widerlegung der gegen diese erhobenen Einsprüche. Diesbezüglich verweise ich auf die zitierte Arbeit Aschoffs und von Dungerns.

Meinen experimentellen Untersuchungen liegen folgende Fragen zu grunde:

1. Lassen sich zwischen mütterlichem und fetalem Blut gesetzmässige quantitative oder qualitative Unterschiede feststellen?
2. Wie verhält sich das Fruchtwasser zu den sub 1 ermittelten Resultaten?
3. Wie verhält sich hierzu der fetale Urin?
4. Findet sich bei Zusatz eines geeigneten Immunserums die gleiche Präzipitinbildung nicht nur, wie bekannt, im Blut und der fertigen Milch der Frau, sondern auch im Fruchtwasser, kindlichen Blut, Kolostrum, kindlicher Hexenmilch und fetalem Urin?
5. Finden sich die physiologischerweise bei der Mutter vorkommenden Antitoxine auch im fetalen Blut, Fruchtwasser und fetalen Urin?
6. Ist eine Übertragung körperfremder Antitoxine durch die Placenta auf das Kind resp. in das Fruchtwasser möglich?

Zur Lösung der ersten Frage wurde zunächst die Einwirkung frischen mütterlichen und fetalen Blutserums auf Blutarten der verschiedensten Spezies festzustellen versucht.

Kurze Beschreibung der angewandten Technik.

Mütterliches Blut erhalten wir einwandsfrei aus den retroplacentaren Blutergüssen. Sowie die Placenta mit womöglich vorausgehender Nabelschnur teilweise die Vulva passiert, werden die nachfolgenden Eihäute mit einer Klemme gefasst und aus dem entstandenen Sack durch ein gesetztes Loch das Blut entnommen. Dasselbe gleicht in seinem Verhalten völlig dem der Fingerbeere entlehnten (Halban und Landsteiner). Das kindliche Blut wird nach Abnabelung durch Lösung der placentarwärts gelegenen Ligatur gewonnen (Placenta noch intrauterin anhaftend). Ein Unterschied zwischen arteriellem und venösem Blut kommt für die biologische Untersuchung nicht in Betracht.

Das Blut wird in einem mit Glassplittern teilweise gefüllten Kolben aufgefangen und sofort durch Schütteln defibriniert. Durch längeres Einwirken der Wasserzentrifuge erhalten wir klares Serum, das mit einer sterilen Pipette vorsichtig abgehebert wird. Mütterliches Blut lässt sich schneller zentrifugieren als fetales. Um die Einwirkung des Serums zu konstatieren, wurde dasselbe regelmässig einer 5 % Tierblutaufschwemmung zugesetzt, also z. B. 1 g defibriniertes Kaninchenblut + 1,9 g physiologischer Kochsalzlösung; und zwar wurde für alle Versuche 1 g dieser Aufschwemmung als Menge genommen. Um etwaige Fehler in der Beurteilung der Farbendifferenzen infolge verschiedener Konzentration auszuschliessen, wurden alle Gläser durch Nachfüllen von physiologischer Kochsalzlösung auf das Niveau der im entsprechenden Versuch grössten Flüssigkeitsmenge gebracht.

Nach Fertigstellung der Gemische im Reagensglas wurde letzteres 2 Stunden unter mehrmaliger Revision im Brutschrank einer konstanten Wärme von 37° C. ausgesetzt. Es lässt sich feststellen, dass eine noch längere Wärmeeinwirkung überflüssig ist; jedoch empfiehlt es sich bisweilen die Röhrchen hinterher 12 Stunden in der Kühle stehen zu lassen, was die schwachen Reaktionen öfters noch klarer gestaltet.

Wenn auch die folgenden Resultate stets durch eine grössere Anzahl von Parallelversuchen nachgeprüft wurden, begnüge ich mich der Einfachheit halber im folgenden mit der Wiedergabe je **einer** möglichst charakteristischen Versuchstabelle

Prüfung der Hämolysine von mütterlichem und Fetalserum.

Es wurde zunächst die Einwirkung von mütterlichem Serum auf kindliches Blut und umgekehrt festzustellen versucht.

Mütterliches Serum . .	1,0	Fetalserum	1,0
5 % Kindliches Blut .	1,0	5 % Mütterliches Blut .	1,0
1 Physiol. Kochs. . .	1,0	Physiol. Kochs. . . .	1,0

Keine Spur von Hämolyse.

Ich habe diese Versuche nur in einer beschränkten Zahl durchgeführt, da bereits von Halban in einer Arbeit an einer grösseren Anzahl von Fällen die Verhältnisse in bekannter Gründlichkeit klargestellt wurden. Halban konnte nachweisen, dass in dieser Hinsicht ein konstantes Verhalten nicht festzustellen war. Während er auf der einen Seite analog meinen Beobachtungen keine gegenseitige Beeinflussung fand, gelang ihm in anderen der Nachweis der Hämolyse, d. h. mütterliches und kindliches Blut können sich bei einigen Personen so verhalten als ob sie von verschiedenen Individuen oder vielleicht besser gesagt Spezies stammten (Idioisolysine Halbans).

Anders liegen die Verhältnisse, wenn wir mütterliches und kindliches Blut auf verschiedene Tierspezies einwirken lassen. Halban und Landsteiner haben diesbezüglich ohne Mitteilung genauer Versuchstabellen bereits mit Kaninchenblut experimentiert; ich habe eine grössere Versuchsreihe mit Blutaufschwemmungen von: Kaninchen, weisser Maus, Rind, Kalb, Hammel und Schwein vorgenommen. Es ergibt sich hierbei, dass eine Reihe von diesen Spezies konstant jede Spur von Hämolyse vermissen lässt. Hierher gehört das Rind, Kalb, Schwein und die Maus.

5 % Rinderblutaufschwemmung, dazu

mütterliches Serum	kindliches Serum	Menge
keine Hämolyse . .	keine Hämolyse . .	1,0
» » . .	» » . .	0,5
» » . .	» » . .	0,3

5 % Schweineblutaufschwemmung, dazu

mütterliches Serum	kindliches Serum	Menge
keine Hämolyse . .	keine Hämolyse . .	1,0
» » . .	» » . .	0,5
» » . .	» » . .	0,3

5 % Kalbblutaufschwemmung, dazu

mütterliches Serum	kindliches Serum	Menge
keine Hämolyse . .	keine Hämolyse . .	1,0
„ „ . .	„ „ . .	0,5
„ „ . .	„ „ . .	0,3

Ebenso liegen die Verhältnisse bei 5 % Mauseblutaufschwemmung.

Im Gegensatz zu den erwähnten Spezies wird durch den Zusatz von aktivem mütterlichen und kindlichen Serum Kaninchenblut in ausgiebigster Weise gelöst. Bei Halban und Landsteiner findet sich bereits die Angabe, dass die hämolytische Kraft der Mutter stärker ist als die des Kindes, also der erste Hinweis auf einen quantitativen Unterschied in der Menge des Hämolysingehaltes; für mich kam es darauf an, diesen Unterschied zunächst zahlenmässig darzustellen.

Kaninchenblut 5 %, dazu

Kindliches Serum	Mütterliches Serum	Menge
nach 20 Min. völlige Häm.	nach 20 Min. völlige Häm.	0,4
„ 20 „ „ „	„ 20 „ „ „	0,3
„ 3/4 Stunde „ „	„ 3/4 Stunde „ „	0,2
„ 2 Stdn. teilweise „	„ 3/4 „ „ „	0,1
„ 2 „ keine „	„ 2 Stdn. fast „ „	0,09
„ 2 „ „ „	„ 2 „ teilweise „	0,08
„ 2 „ „ „	„ 2 „ keine „	0,07

Aus diesem Versuch geht also ein geringes Überwiegen der mütterlichen Hämolysine gegenüber den fetalen hervor. Dieser Unterschied ist als gesetzmässig zu bezeichnen, wenn auch die absolute Zahl der Unterschiedsgrenzen individuellen Schwankungen unterliegt, wie der folgende Versuch lehrt; bei diesem wurde derselben Ka-

ninchenblutaufschwemmung Serum zweier verschiedener Fälle (A und B) zugesetzt.

Kaninchenblut 5%, dazu

Fetalserum (A)	Mütterliches Serum (A)	Fetalserum (B)	Mütterliches Serum (B)	Menge
völlige Häm.	völlige Häm.	völlige Häm.	völlige Häm.	0,5
„ „	„ „	„ „	„ „	0,3
keine „	teilweise „	keine „	teilweise „	0,1
„ „	geringe „	„ „	geringe „	0,05

Vergleichen wir diese letzte Tabelle mit der vorletzten, so finden wir bei beiden die Tatsache wiedergegeben, dass mütterliches Blut reicher an Hämolysinen ist als das kindliche Serum, die absolute Zahlengrenze ist als individuell verschieden und schwankt bei meiner Versuchsanordnung für das Fetalserum zwischen 0,1 und 0,3 ccm, für das mütterliche zwischen 0,08 und 0,05 ccm. Derartige bei der biologischen Untersuchung noch des öfteren zu tage tretende individuelle Unterschiede sprechen nur für die Feinheit der Methode. Die Natur lässt sich nicht bis in kleinsten Einzelheiten unter ein Schema bringen und wir können zufrieden sein, dem Begriff der individuellen Verschiedenheiten durch derartige ziffernmässige Prüfungen eine mehr positive Grundlage geben zu können.

In besonders krasser Form treten die individuellen Schwankungen bei der Einwirkung der beiden Sera auf Hammelblut zu tage.

1 ccm einer 5% Hammelblutaufschwemmung, dazu die Sera von zwei Fällen A und B.

Fetalserum A	Mutterserum A	Fetalserum B	Mutterserum B	Menge
teilweise Häm.	völlige Häm.	völlige Häm.	völlige Häm.	1,0
keine „	„ „	„ „	„ „	0,5
„ „	„ „	„ „	„ „	0,3

In mehrfachen Versuchen wurde die gleiche Inkonstanz des fetalen Serums am Hammelblut-

hämolysinen festgestellt, während die untere Grenze der noch hämolytisch wirksamen, mütterlichen Serumverdünnung sich annähernd gleichmässig als 0,08 ccm nachweisen liess.

Wenn es uns durch die bisherigen Versuche gelungen ist, die Kenntnisse des quantitativen Gehaltes an Hämolysinen von mütterlichem und kindlichem Blut experimentell zu erweitern, so beweisen die folgenden Experimente mit Taubenblut, dass sich auch auf diesem Wege qualitative Verschiedenheiten in diesen bisher von den meisten als biologisch gleichwertig angenommenen Flüssigkeiten feststellen lassen.

Die folgende Tabelle gibt die gefundenen Verhältnisse wieder. Das gleichzeitig angesetzte Fetalblut stammt von 3 Fällen, (A, B, C), während vom mütterlichen Blut mir nur gleichzeitig 2 Fälle (A und B) zu Verfügung standen. Das tierische Blut musste wegen der geringen in einer Taube enthaltenen Menge von zweien, gesondert genommen und angesetzt werden.

5% Taubenblutaufschwemmung, dazu

Fetalserum A	Fetal-serum B	Fetal-serum C	Mutterserum A	Mutterserum C.	Menge
keine Häm.	keine H.	keine H.	—	—	1,0
» »	» »	» »	—	—	0,7
» »	» »	» »	—	—	0,5
» »	» »	» »	völlige Häm.	völlige H.	0,4
» »	» »	» »	» »	» »	0,3
» »	» »	» »	» »	» »	0,2
—	—	—	» »	» »	0,1
—	—	—	fast völlig H.	teilweise H.	0,09
—	—	—	teilw. H.	geringe H.	0,08
—	—	—	» »	ganz geringe H.	0,07
	—	—	» »	keine H.	0,06
..	—	—	geringe H.	» »	0,05
—	—	—	keine H.	» »	0,04
—	—	—	» »	» »	0,03

Es geht somit aus diesen Versuchen hervor, dass mütterliches und kindliches Serum in ihrem qualitativen Verhalten Taubenblut gegenüber völlig verschieden reagieren: während das erstere diesem Blut gegenüber eine hohe hämolytische Kraft aufweist, fehlt dieselbe dem kindlichen Serum völlig. Da nach Ehrlich jedes Hämolysin aus dem hitzebeständigen Ambozeptor und dem durch Wärme zerstörbaren Komplement besteht, tritt nunmehr die Frage an uns heran: fehlt der nötige Ambozeptor oder das Komplement oder beide dem Fetalserum? Bei dem auch von mir oben nachgewiesenen quantitativ verschiedenen Hämolysingehalt der beiden Sera für Kaninchenblut hatten Halban und Landsteiner den Nachweis geführt, dass derselbe auf eine Differenz im Gehalt der Ambozeptoren zurückzuführen ist.

Unsere Frage wurde durch folgende Versuchsanordnung zu klären versucht: Mütterliches Serum, das, wie vorher nachgewiesen, in einer Menge von 0,07 ccm 1 g einer 5 % Taubenblutaufschwemmung löst, wurde inaktiviert (½ Stunde auf 57 ° C. erwärmt) = M. I. S.

M. I. S. 0,4 + 1,0 (5 %) Taubenblutaufschwemmung ergibt keine Hämolyse.

Aktives Fetalserum 0,5 + 1,0 (5 %) Taubenblutaufschwemmung ergibt keine Hämolyse.

M. I. S. 0,4 + 1,0 (5 %) Taubenblutaufschwemmung + 0,5 aktiv. Fetalserum ergibt völlige Hämolyse.

Nunmehr wurde versucht, einen zahlenmässigen Anhaltspunkt für die untere Grenze der Lösungsfähigkeit des fetalen Fermentes zu eruieren; es wurde mütterlicher, inaktiviertem Serum Fetalserum zweier Fälle A und B in absteigender Menge zugesetzt:

1 g 5 % Taubenbluts, dazu eine Mischung von

mütterl.	inaktiv.	Serum	0,4	u. Fetalserum	A 0,5	ergibt	Hämolyse.	
„	„	„	0,4	„	B 0,5	„	„	(teilw.)
„	„	„	0,2	„	A 0,2	„	„	(geringe)

mütterl. inaktiv. Serum	0,2	+ Fetalserum	B 0,2	ergibt	geringe Hm.	
„ „ „	0,1	„	A 0,1	„	keine Hämol.	
„ „ „	0,1	„	B 0,1	„	„	„

Es geht aus diesen Tabellen mit Sicherheit hervor, dass dem kindlichen Serum nur der Ambozeptor, nicht aber das Komplement für das Hämolysin des Taubenblutes fehlt. Gleichzeitig gibt aber dieses Experiment eine einwandsfreie Bestätigung der Ehrlichschen Vorstellung, dass bei den hämolytischen Vorgängen die Einwirkung zweier getrennter Körper, des Ambozeptors und des Komplements, auf die Erythrocyten stattfindet.

Da ferner dem Fetalblut, wie vorher nachgewiesen, die Ambozeptoren für die Kaninchenbluthämolysine zu eigen sind, während sie ihm für das Taubenblut fehlen, so beweist diese Tatsache wiederum die von Ehrlich angenommene Vielheit des Ambozeptorenapparates.

Es entsteht nunmehr die Frage: Lässt sich an den Immunseris von Kaninchen, welche vorher mit mütterlichem oder fetalem Blut behandelt sind, ein Unterschied feststellen? Wir berücksichtigen hierbei zuerst ebenfalls nur die Hämolysine.

Versuchstechnik.

Defibriniertes mütterliches, resp. kindliches Blut wird mit einer sterilen Spritze nach oberflächlichem Schlitzen der Bauchhaut einem Kaninchen intraperitoneal injiziert und zwar in Zwischenräumen von ungefähr einer Woche. Man beginnt am besten mit 5 ccm und kann bald 20—25 ccm auf einmal einspritzen. Die grösste Menge der hierdurch hervorgerufenen Antikörper findet man erfahrungsgemäss 10 Tage nach der letzten Injektion. Das Blut des Kaninchens wird aus der frei präparierten und durchschnittenen Karotis genommen, sofort defibriniert und zur Serumgewinnung zentrifugiert. Letzteres kann in einem Reagensglas steril aufgehoben werden.

Beginnen wir mit den Ergebnissen, welche durch den Zusatz von Kaninchenserum zu mütterlicher und kindlicher Blutaufschwemmung bedingt wurden, wenn das Tier vorher mit Fetalblut immunisiert worden war.

Kaninchen X hat in Summa 35 ccm Fetalblut intraperitoneal injiziert erhalten. Sein Serum wird in absteigender Menge 5 % Blutaufschwemmungen zugesetzt, welche je aus dem Blut zweier Kinder und Mütter stammen. Als Kontrolle wird die entsprechende Serummenge eines nicht vorbehandelten Kaninchens den vier menschlichen Blutarten zugesetzt. Bei letzteren tritt keine Hämolyse auf. Bei dem Immunserum erweist sich 0,2 ccm gleichmässig als geringste Menge, um 1 ccm der 4 (5 %) Blutaufschwemmungen zu lösen. Ein anderes Kaninchen, das nur einmal 14 Tage vor dem Versuch 25 ccm Fetalblut eingespritzt erhalten, löste mütterliches und kindliches Blut gleichmässig bei nur 0,1 ccm Immunserumzusatz. Das wirksamste Immunserum aber zeigte ein Tier, dem in toto 44 ccm Fetalblut injiziert waren; dasselbe löste noch in einer Menge von 0,07 als unterste Grenze die beiden Blutarten gleichmässig.

Es lehren diese Versuche zweierlei:

1. *durch die Immunisierung eines Kaninchens mit Fetalblut gelingt es nicht ein Serum zu erzeugen, das sich in seinem hämolytischen Verhalten kindlichem Blut gegenüber anders verhält als mütterlichem gegenüber;*
2. *die Menge der erzeugten Antikörper unterliegt bei den verschiedenen Tieren individuellen Verschiedenheiten*, die vielleicht durch Rasse, Geschlecht oder Alter bedingt sind. Wir kommen auf diesen für den Experimentator unter Umständen wenig angenehmen Punkt noch später zurück.

Interessant sind nun die Ergebnisse, die mit dem Serum eines Kaninchens erzielt wurden, dem im ganzen 45 ccm *mütterlichen* Blutes in die Bauchhöhle gespritzt waren. Unsere

Versuchstabelle zeigt im Gegensatz zu den letzten Resultaten folgendes Bild:

Immunserum von Kaninchen „Y“, das 45 ccm mütterlichen Blutes intraperitoneal injiziert erhalten; dazu:

1 ccm (5%) mütterl. Blutaufschwemmung	1 ccm (5%) Fetalblutaufschwemmung	Serummenge
völlige Hämolyse	völlige Hämolyse	1,0 ccm
„ „	„ „	0,5 „
„ „	„ „	0,3 „
„ „	„ „	0,2 „
zum grössten Teil Häm.	zum grössten Teil Häm.	0,1 „
„ „ „ „	„ „ „ „	0,09 „
„ „ „ „	„ „ „ „	0,08 „
„ „ „ „	„ „ „ „	0,07 „
völlige Häm.	teilweise Häm.	0,06 „
„ „	„ „	0,05 „
„ „	„ „	0,04 „
„ „	geringe Häm.	0,03 „
„ „	keine Häm.	0,02 „
teilweise Häm.	„ „	0,01 „

Vergleichen wir die Resultate, welche das Fetal- und Mutterimmunserum mit den beiden Blutarten ergeben haben, so treten folgende Besonderheiten auf:

1. Das Mutterimmunserum wirkt noch in stärkerer Verdünnung als das fetale. Dieser Punkt hat bei der bereits erörterten individuellen Schwankung in der Antikörperbildung von seiten des Tiers keine grosse Bedeutung.

2. Das mütterliche Immunserum löst mütterliche Blutaufschwemmung stärker als kindliche, ein interessantes Moment, das unten erörtert wird.

3. **In der Einwirkung des mütterlichen Immunserums auf Mutterblut findet beim Herabgehen mit der Menge des Serums eine vorübergehende Remission der Wirkung statt** (bei 0,1—0,07 ccm).

Man wird bei Punkt 3 unwillkürlich an das von Neisser und Wechsberg beschriebene Phänomen der Komplementablenkung erinnert, das jedoch voraussichtlich für diesen Vorgang weniger in Betracht kommt, als die von Morgenroth näher studierten Vorgänge der Mengenbeziehungen von Komplement und Ambozeptor.

Am auffälligsten ist aber der zweite Punkt, der eine gewisse Ähnlichkeit mit dem im Anfang dieser Arbeit beschriebenen Phänomen zeigt, dass mütterliches Serum auf Kaninchenblut stärker hämolytisch wirkt als kindliches. Eine beweisende Erklärung vermag ich hierfür nicht zu geben, doch könnte man sich vielleicht die Verhältnisse folgendermassen vorstellen: Wie wir früher festgestellt (Taubenblut), fehlen dem fetalen Serum physiologischerweise Ambozeptoren, welche dem mütterlichen eigen sind. Auch die bereits von Halban und Landsteiner ermittelte Differenz im Ambozeptorengehalt Kaninchenblut gegenüber ist vielleicht nicht, wie diese Autoren annehmen, nur eine quantitative, sondern auch eine qualitative. Wir können uns mit andern Worten vorstellen, dass dem Fetalserum für die Hämolyse des Kaninchenbluts eine bestimmte Zahl chemisch wohl definierbarer Rezeptoren zukommt. Nennen wir dieselben: A. Auch das mütterliche Serum besitzt diese, aber entsprechend seinem komplizierteren, reiferen biologischen Aufbau finden sich daneben noch eine oder mehrere Ambozeptorengruppen B, welche zwar chemisch nicht identisch sind, trotzdem aber hämolytisch auf das Kaninchenblut mit Hilfe eines Komplements wirken können, das dann voraussichtlich ebenfalls anders gestaltet sein wird (vergleiche Halbans und Landsteiners vergeblichen Versuch, durch Zusatz inaktivierten mütterlichen

Serums die Wirkung des Fetalserums auf die Höhe des mütterlichen zu bringen).

In ähnlicher Weise können wir uns vielleicht vorstellen, dass die Antikörperbildung — in unserm Fall speziell die der Ambozeptoren — auf das komplizierter gebaute mütterliche Blut eine auch qualitativ reichhaltigere ist (a und b), als auf das einfachere Fetalblut (a). Dann wird das mütterliche Immunserum nur auf mütterliches Blut stärker lösend wirken können, da die Ambozeptoren b wegen z. B. ungeeigneter cytophiler Gruppe beim kindlichen Blut nicht zur Wirkung kommen können, während das Fetalimmunserum sich beiden Blutarten gegenüber völlig gleich verhalten wird.

Nach Niederschrift dieser Beobachtungen lese ich in einer soeben von H. Sachs veröffentlichten Arbeit, dass derselbe auch bei Tieren eine geringere hämolytische Wirkung des Serums in der Fetalperiode feststellen konnte, eine Erscheinung, die er ebenfalls auf das Fehlen von Ambozeptoren zurückführt. Versuche mit fetalem und mütterlichem Immunserum wären zur Feststellung der etwaigen Gesetzmässigkeit, auch des andern von mir mitgeteilten Befundes, jedenfalls erwünscht. Sodann erwähnt Sachs in einer Fussnote, dass nach einer noch nicht publizierten Beobachtung Marshall das Meerschweinchenblut nur durch mütterliches, nicht aber durch kindliches Serum lösbar gefunden hat, eine Erscheinung, die also völlig mit meinem am Taubenblut erhobenen Befund korrespondiert.

Agglutinine und Praecipitine von mütterlichem und fetalem Serum.

Ein anderes biologisches Phänomen, das sich oft mit der Hämolyse verbunden zeigt, stellt die Agglutination der roten Blutkörperchen dar. Wir müssen aber dieselben chemisch als einen andern Vorgang wie die Lyse auffassen; es wird das dem Rezeptor angehörige Fermentmolekül erst durch Erhitzen auf 70° zerstört und eine Reaktivierung desselben ist

im Gegensatz zu den Lysinen durch Zusatz normalen Serums nicht möglich.

Die normalerweise im kindlichen und mütterlichen Serum vorhandenen Agglutinine sind durch die bereits des öfteren hier zitierten interessanten Arbeiten von Halban und Landsteiner genauer untersucht. Die erhaltenen Resultate decken sich völlig mit denen der Hämolyse.

Meine diesbezüglichen Untersuchungen habe ich daher kurz gestalten können. Ich beschränke mich auf die Wiedergabe der mit Immunseris gewonnenen Resultate, Versuche die bisher noch nicht ausgeführt wurden. Es entsteht wiederum die Frage: agglutiniert mütterliches Immunserum kindliche oder materne Blutaufschwemmung stärker als fetales Immunserum? Die Versuchsanordnung entspricht ganz der bei Hämolyse geübten, nur wurde um die Hämolyse auszuschalten, inaktiviertes Blut verwendet.

Kaninchen-Serum von einem Tier, das mit 35 ccm Fetalblut vorbehandelt. 1 ccm (5%) Blutaufschwemmungen von Fetus A und B, sowie Mutter A und B.

Mutter A	Mutter B	Kind A	Kind B	Serummenge
völl. Agl.	völl. Agl.	völl. Agl.	völl. Agl.	0,2 ccm
» »	» »	» »	» »	0,02
» »	» »	» »	» »	0,002
» »	» »	» »	» »	0,0002
—	» »	—	» »	0,00002
—	keine	—	keine	0,000002

Es scheint aus dieser Beobachtung entsprechend bei der Hämolyse sich durch den Zusatz von Fetalblut ein Unterschied zwischen den beiden Blutarten nicht feststellen zu lassen.

Völlig gleich liegen die Verhältnisse bei den mütterlichen Immunseris:

Bei dem folgenden Versuch stammt das Immun-Serum von einem mit 45 ccm mütterlichem Blut vorbehandelten Tier; die letzte Injektion hatte vor 12 Tagen stattgefunden. Das Serum wurde im aktiven Zustand mit positivem Ergebnis auf Gehalt an Hämolysinen des mütterlichen und kindlichen Blutes, sowie auf Präzipitine (s. u.) geprüft, inaktiviert auf seinen Gehalt an Agglutininen.

1 ccm mütterliche 5 % Blutaufschwemmung:			Menge des Serums
nach ¾ St.	völlige	Agglutination	0,1
nach 1½ „	„	„	0,01
nach 2 „	teilweise	„	0,001
nach 4 „	keine	„	0,0001
nach 4 „	„	„	0,00001
nach 4 „	„	„	0,000001

Das mit fetaler Blutaufschwemmung in absoluter Übereinstimmung mit vorstehendem ausgeführte Experiment ergab ein wörtlich übereinstimmendes Ergebnis.

Es lässt sich nach diesen Erfahrungen weder durch mütterliche noch durch kindliche Immunsera ein qualitativer oder quantitativer Unterschied in den agglutinierbaren Substanzen des mütterlichen und kindlichen Blutes feststellen.

Während es mir in allen Fällen gelungen, durch entsprechende Vorbehandlung der Kaninchen wirksame agglutinierende oder hämolytisch wirksame Immunsera zu gewinnen, liegen die Verhältnisse bei den präzipitierenden Seris, soweit eine Immunisierung mit menschlichen Gewebsflüssigkeiten in Betracht kommen, viel ungünstiger. Nachdem ich eine grössere Reihe von Tieren mit mütterlichem und fetalem Blut, Fruchtwasser und Muttermilch (zum Teil mehr als 60 ccm injiziert) vorbehandelt hatte, ohne eine einzige Präzipitinreaktion auslösen zu können, wandte ich mich an Herrn Professor Uhlenhuth, Greifswald, der mir folgenden freundlichen Bescheid zukommen liess: Die Präzipitinbildung hängt nach meinen

(Uhlenhuths) Feststellungen von der Individualität des Kaninchens ab. Es lässt sich daher nicht sagen, wie oft, auf welche Weise (intravenös, intramuskulär oder intraperitoneal) eingespritzt werden muss. Das sind sehr traurige Verhältnisse, welche die Geduld des Experimentators auf eine sehr harte Probe stellen. Ich habe oft viele Monate vergeblich gearbeitet, so dass ich Kaninchen mit mehr als 200,0 ccm Kuhmilch vorbehandelt habe, ohne dass sie Präzipitine geliefert haben. Ganz genau so ist die Sache bei Blut resp. Serumeinspritzung."

Ich habe diesen autoritativen Bescheid deshalb so ausführlich wiedergegeben, weil ich bisher keine diesbezügliche Literaturangabe gefunden habe; überall wird die Präzipitingewinnung als etwas Selbstverständliches dargestellt. Und in der Tat scheint auch für gewisse Eiweisse z. B. Hühnereiweiss (Rostoski, P. Römer) dies zuzutreffen. Anders steht es aber mit den menschlichen Eiweissen. Mir ist es endlich gelungen, ein gut präzipitierendes Serum von einem Kaninchen zu gewinnen, dem vorher 45 ccm mütterliches Serum in 5 Sitzungen, die letzte vor 8 Tagen, injiziert war. Dies genügte um mehrere neue Fragen zu beantworten.

Zuletzt gewann ich von einem, an dem ebenso mit mütterlichem Blut vorbehandeltem Kaninchen, ein zweites brauchbares Präzipitinserum.

Es wurden zunächst wiederum mütterliches mit kindlichem Blut verglichen.

Technik.

Das betreffende Blut wurde durch Leitungswasserzusatz in verschiedener Menge lackfarben gemacht. Nach Zusatz von 6 Tropfen des präzipitierenden Serums wurde die Mischung in den Brutschrank gestellt. Im Laufe einer Stunde konnte man das Resultat, vor allem deutlich bei Zuhilfenahme der Lupenvergrösserung, einwandsfrei feststellen.

Tabelle: 6 Tropfen Präzipitin zu

Mütterliche Blutlösung	Kindliche Blutlösung	Lösungsverhältnis
Deutliche Präzipit.	Deutliche Präzipit.	1 : 100,0
" "	" "	1 : 1000,0
" "	" "	1 : 5000,0
Nur bei Lupe eben noch wahrnehmbare Präzipitation	Nur bei Lupe eben noch wahrnehmbare Präzipitation	1 : 100000,0

Was die Fällung selber anging, so schien das Präzipitat in der fetalen Blutlösung vielleicht etwas feinflockiger zu sein als bei der Mutter. Irgend ein quantitativer Unterschied lies sich aber nicht feststellen; im Gegensatz hierzu haben Halban und Landsteiner eine stärkere Präzipitation durch das Immunserum bei der Mutter als beim Kinde nachweisen können; auf jeden Fall lässt sich durch mütterliches Immunserum eine Fällung auch beim Kinde erreichen, eine Übereinstimmung der beiden Individuen, die sich noch auf andere Gewebsflüssigkeiten, wie wir sehen werden, ausdehnen lässt.

Vergleichen wir unsere bisherigen Untersuchungen über kindliches und mütterliches Blut in ihrem biologischen Verhalten zueinander mit den bisherigen hierhergehörigen Untersuchungen von Schumacher (Typhusbazillenagglutination), G. Müller (Bakterienagglutine), Halban und Landsteiner, H. Sachs, Resinelli (menschliches Blut), so geht als gemeinsames biologisches Gesetz aus allen der Satz hervor: Das fetale Serum ist weder quantitativ noch qualitativ als gleichwertig mit dem mütterlichen Serum anzusehen. Diese Verschiedenheit findet in dem einfacheren Aufbau des Fetalblutes ihre Erklärung, während das Blut des Erwachsenen verschwenderischer ausgestattet, hierdurch voraussichtlich eine höhere physiologische Wertigkeit gewinnt. (Vergl. meine späteren Versuche mit Staphylolysin.)

Das biologische Verhalten des Fruchtwassers und des fetalen Urins.

Während unsere bisherigen Ausführungen nur eine Nachprüfung und Erweiterung der bereits von anderer Seite angestellten Versuche über die Biologie des mütterlichen und kindlichen Blutes darstellen, wenden wir uns nunmehr einem von der biologischen Forschung noch unbeschriebenen Blatt zu. Die Zusammensetzung und Genese des Fruchtwassers bildet zwar in unserer Literatur ein recht umfangreiches Kapitel, ohne dass eine Übereinstimmung insbesondere über den letzteren Punkt, die Herkunft desselben, erzielt wäre. Wir kommen auf die verschiedenen diesbezüglichen Theorien später zurück. Vor der Hand möchte ich den Gedankengang schildern, der meinen folgenden Untersuchungen zu grunde liegt.

Zunächst handelte es sich um Feststellung der physiologischerweise im Fruchtwasser vorkommenden Antikörper, sowie um den Vergleich mit den oben ermittelten Eigenschaften des mütterlichen und kindlichen Blutes. Sodann mussten die biologischen Eigenschaften des fetalen Urins ermittelt und im besonderen untersucht werden, ob seine Anwesenheit eine etwaige Verhinderung der biologischen Reaktionen bedingen könne. Endlich musste noch die Frage erörtert werden, ob einer im Fruchtwasser nachgewiesenen Reaktion eine für die Genese desselben spezifische Bedeutung zukäme.

Das untersuchte Fruchtwasser wurde von normalen Gebärenden, die sich am Ende der Schwangerschaft befanden, bei Beendigung der Eröffnungsperiode, nach vorherigem Ausspülen der Scheide mit sterilem Wasser, meist durch Blasenstich entnommen und in einem sterilen Kolben aufgefangen. Mit Blut oder Mekonium verunreinigte Flüssigkeit wurde nicht mitverwertet. Vor der Untersuchung wurde dieselbe durch

einen Fliesspapierfilter zur Entfernung von Epidermisschuppen, Lanugo etc. geklärt.

1 ccm 5% Kaninchenblut	1 ccm 5% Taubenblut	1 ccm 5% Rinderblut, dazu:	Fruchtwasser-Menge
Keine Häm. od. Aggl.	Keine Häm. od. Aggl.	Keine Häm. od. Aggl.	1,0
» » » »	» » » »	» » » »	0,5
» » » »	» » » »	» » » »	0,3
» » » »	» » » »	» » » »	0,1
» » » »	» » » »	» » » »	0,01

Es bildet dieser Befund einen auffälligen Gegensatz zu unseren ermittelten gesetzmässigen Serumreaktionen. Es entsteht nun die Frage, ist das Fehlen jeder hämolytischen Kraft des Fruchtwassers, selbst bei Mengen von 5 ccm zugesetzt, auf einen Mangel, an Ambozeptoren oder Komplementen oder des ganzen Hämolysins zurückzuführen.

Zur Entscheidung derselben konnten wir uns mit Vorteil des oben ermittelten Unterschiedes in der hämolytischen Einwirkung von mütterlichem und kindlichen Serum auf Taubenblut bedienen. Ersteres löste regelmässig, letzteres nie wegen Mangel an Ambozeptoren (s. o.). Wir können daher leicht eine Isolierung der betreffenden Hämolysinkomponenten erwirken: das Fetalserum enthält nur das Komplement, das inaktivierte mütterliche Serum nur den Ambozeptor.

Versuch:

1 ccm Fruchtwasser + 1 ccm (5%) Taubenblutaufschwemmung + 0,5 aktives Fetalserum ergibt keine Hämolyse;

1 ccm Fruchtwasser + 1 ccm (5%) Taubenblutaufschwemmung + 0,5 inaktiviertes mütterliches Serum ergibt keine Hämolyse.

Kontrolle mit aktivem mütterlichen und Fetal-Serum zu Taubenblut, ohne Fruchtwasserzusatz: ersteres (0,5) ergibt Hämolyse, letzteres (0,5) nicht.

Es fehlen also dem Fruchtwasser die für Taubenblut spezifischen Hämolysine, welche einen regelmässigen Bestandteil des mütterlichen Blutes bilden.

Versuch mit Kaninchenblut (1 ccm 5 %), hierzu:

1 ccm Fruchtwasser, sowie
1. fetales aktives Serum 0,1: keine Hämolyse,
2. aktives mütterliches Serum 0,1: teilweise Hämolyse,
3. inaktives Fetalserum 0,5: keine Hämolyse,
4. inaktives mütterliches Serum 0,5: keine Hämolyse.

Kontrolle: Kaninchenblut fetal. aktiv. Serum 0,1: keine Hämolyse.
„ mütterl. „ „ 0,1: Hämolyse.

Es sollten durch 1 und 2 Komplemente, ohne genügend Ambozeptoren, durch 3 und 4 nur Ambozeptoren zugefügt werden. Bei 2 war dies unmöglich, da nach dem Kontrollversuch diese Serummenge allein hämolytisch auf Kaninchenblut wirkt.

Also auch für das Kaninchenblut fehlen dem Fruchtwasser im Gegensatz zum kindlichen und mütterlichen Blut völlig die Hämolysine.

Eine agglutinierende oder hämolytische Einwirkung des Fruchtwassers konnte ebensowenig auf mütterliche und kindliche, wie auf tierische Blutaufschwemmungen wahrgenommen werden.

Ein Immunserum durch Injektionen grösserer Mengen Fruchtwasser in mehrere Tiere herzustellen, schlug völlig fehl.

Es handelt sich nunmehr um Entscheidung der Möglichkeit, ob etwa beigemischter fetaler Urin in irgend einer Weise für das Fehlschlagen dieser Reaktionen verantwortlich zu machen ist. Zuvor musste derselbe erst auf etwaige Antikörper untersucht werden; als einfachstes wurde nur seine Einwirkung auf Kaninchenblut geprüft:

1 ccm 5% Kaninchenblut + 3 ccm fetalen Urin:	keine Hämol. u. Aggl.
1 „ „ „ „ + 1 „ „ „	„ „ „ „

Es fehlen also auch dem kindlichen Urin die Agglutinine und Hämolysine des kindlichen und mütterlichen Serums.

Die nächste Frage: hat der fetale Urin vielleicht die Fähigkeit, die biologischen Reaktionen zu vereiteln, wurde, wie schon von vorneherein wahrscheinlich, auf folgende Weise im negativen Sinne entschieden:

1 ccm (5%) Kaninchenblut, dazu

0,1 müterliches Serum + 1,0 fetal. Urin	0,1 mütterl. Serum	0,5 fet. Serum + 1,0 fet. Urin	0,5 fet. Serum
nach 10 Minuten völlige Hämolyse		nach 1/4 St. völlige Hämol.	

Es kann also die Anwesenheit fetalen Urins nicht Ursache für das Ausbleiben einer Hämolyse sein.

Es erübrigte nun noch das Fruchtwasser auf etwaige Präzipitine mit Hilfe des mütterlichen Kaninchenimmunserums zu untersuchen, das sich wie wir gesehen, für mütterliches und kindliches Serum als präzipitierend erwiesen hatte.

Versuch:

Präzipitierendes Serum von Kaninchen, das mit 45 ccm mütterlichen Serums vorbehandelt, hierzu:

Fruchtwasser,	unverdünnt:	deutliche Präzipitation
„ „	1 : 10,0 :	„ „
„ „	1 : 100,0 :	„ „

Also auch das Fruchtwasser enthält reichliche präzipitable Substanzen.

Der positive Ausfall dieser Reaktion, der in gleicher Weise vorher für kindliches und mütterliches Blut festgestellt war, gab Veranlassung der Frage näher zu treten, ob auch in sonstigen Körperflüssigkeiten dasselbe Phänomen in die Erscheinung

tritt. Es kamen hierfür in Betracht: Frauenmilch, Kolostrum, Hexenmilch und Urin des Neugeborenen.

Versuchstechnik:

Von den Brustdrüsensekreten wurden mit physiologischer Kochsalzlösung Verdünnungen von 1 : 100,0 und 1 : 1000,0 hergestellt und 3 ccm derselben 6 Tropfen Immunserum zugesetzt.

A. Kolostrum.

1. Primipara, 20 J. 8 Wochen ante partum: schwache aber deutliche Präzip.
2. 2 para, 22 J. 3 Wochen ante partum: schwache, aber deutliche Präzip.
3. 1 para, 23 Jahre unmittelbar vor partus: sehr beträchtl. Präz.

B. Brustdrüsensekret post partum.

1.	5 para,	36 J.	5 Std.	post	partum	: geringe Präzipitation. (Lupe.)
2.	1 para,	19 J.	18 Std.	„	„	: geringe, aber deutl. Präzip.
3.	3 para,	30 J.	2 Tage	„	„	: „ „ „ „
4.	1 para,	24 J.	2 „	„	„	: Reaktion stärk. als im vor. Fall.
5.	1 para,	25 J.	3 „	„	„	: deutliche Präzipitation.
6.	1 para,	19 J.	6 „	„	„	: geringe, aber deutl. Präzip.
7.	1 para,	22 J.	7 „	„	„	: recht beträchtliche Präzip.
8.	1 para,	20 J.	8 „	„	„	: „ „ „
9.	?	? ?	9 „	„	„	: „ „ „

C. Hexenmilch.

Knabe, 17 Tage post partum: sehr geringe, aber absolut deutliche Reaktion.

D. Frischer fetaler Urin (Kind noch nicht getrunken).

Bei Zusatz von Esbachs Reagens: deutliche Trübung[1]).

Sowohl eine Verdünnung von 1 : 2,0
wie 1 : 20,0
wie 1 : 200,0
wie 1 : 2000,0

---

[1]) Anmerkung. Aus den grundlegenden Untersuchungen von Hofmeier, Martin-Ruge wissen wir, dass in den meisten Fällen der frische Harn des Neugeborenen physiologischerweise Eiweiss enthält.

ergab bei 6 Tropfen Serumzusatz deutliche, wenn auch geringe Präzipitation. Bei einem gleichzeitig geprüften Fruchtwasser verlief die Reaktion analog, ein Unterschied in den Präzipitinen der beiden Substanzen war nicht nachweisbar.

Kontrollversuche:

6 Tropfen Serum + 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung, 1 Stunde im Brutschrank: keine ähnlichen Bilder.

3 ccm Milch (1:100,0), 1 Stunde im Brutschrank: keine ähnlichen Bilder.

Fassen wir die gewonnenen Resulate zusammen, so ergibt sich folgendes: Sowohl in der Muttermilch post partum, wie im Kolostrum und der kindlichen Hexenmilch findet die gleiche Präzipitierung durch ein wirksames Blut-Immunserum statt. Der mehr oder minder hohe Grad der Fällung richtet sich dabei nicht nach dem Alter der Frauen, auch nicht nach der Zahl der vorausgegangenen Schwangerschaften noch nach dem Fortschritt der jetzigen Gravidität, sondern nach uns zur Zeit unbekannten individuellen Verschiedenheiten. Jedoch ist ein gewisser Parallelismus mit der physiologischerweise mehrere Tage post partum einsetzenden vermehrten Milchsekretion nicht zu verkennen (cf. B. 7—9). Auch scheint eigentümlicherweise bei Mehrgebärenden, soweit obige kleine Statistik spricht, die Reaktion schwächer als bei Erstgebärenden. Den stärksten Ausschlag unter den obigen 13 Fällen gab die unmittelbar vor der Geburt stehende Frau (A 3). Ihre Mamma sezernierte nur wenig, war aber auffallend drüsenreich. Inwiefern sich etwa aus der Stärke dieser Reaktion im einzelnen Fall ein Schluss auf die Leistungsfähigkeit der Brustdrüse ziehen lässt, konnte ich wegen der Kürze der Beobachtungsgelegenheit nicht entscheiden.

Dass man durch mütterliches Blut-Immunserum auch eine Fällung von Milcheiweissen beobachten kann, haben Halban und Landsteiner bereits erwähnt. Interessant ist nun die Tatsache, dass sich das Kolostrum und die Hexenmilch völlig analog verhält. Allerdings hat schon de Sinety 1875 von letzterer behauptet, dass sie sich weder mikroskopisch noch chemisch von der Muttermilch unterscheiden lässt.

Für Fruchtwasser und Urin des Neugeborenen verläuft die Reaktion quantitativ ähnlich.

Überblicken wir noch einmal die Resultate, welche sich uns mit dem einen präzipitierenden mütterlichen Blutimmunserum ergeben haben, so geht daraus hervor, dass wir in unserm Fall sicherlich hierdurch kein Mittel gewonnen haben, uns über die Spezifität der verschiedenen Körpereiweisse Klarheit zu verschaffen. Sämtliche von uns untersuchte Gewebsflüssigkeiten von Mutter und Kind ergaben denselben positiven Ausschlag.

Selbstredend darf ich nach dieser Beobachtung nicht überhaupt dieser Reaktion die Fähigkeit absprechen, jemals eine qualitative Differenzierung der verschiedenen Körpereiweisse zu ermöglichen. Erstens könnte, was allerdings sehr unwahrscheinlich ist, bei anderen z. B. Fruchtwasser-Immunseris das Resultat ein anderes sein, sodann besteht die Möglichkeit, dass eine verfeinerte Technik Reaktionen, die auf den ersten Blick identisch ausschauen, noch sondern lehrt. Den ersten diesbezüglichen Schritt hat vielleicht Weichardt gemacht, der in seiner neuesten Veröffentlichung von der Möglichkeit spricht, durch entsprechende Massnahmen eine Unterscheidung des Individuums, von dem das Serum stammt, zu ermöglichen. Schon vorher hatte Moro über ähnliche Versuche mit Laktoserum berichtet. Ferner ist es Rostoski gelungen, für Hühnereiweiss und Hühnereidotter spezifische Präzipitine herzustellen, ebenso Ide für verschiedene andere tierische Eiweissstoffe. Wie Aschoff sehr richtig bemerkt, wird die Möglichkeit der Differenzierung von der Frage abhängen, wie viel gemeinsame Rezeptoren-

gruppen die verschiedenen Körpereiweisse nicht nur desselben Organismus, sondern auch der nahestehenden Spezies haben.

Vor der Hand sind wir aber gezwungen, die wesentliche Bedeutung der Präzipitinreaktion auf forensischem Gebiet zu suchen: sie ermöglicht eine Unterscheidung der Spezies (Uhlenhuth, Wassermann, Schütze u. a.); für die uns aber hier beschäftigende Frage des Nachweises spezifischer Eiweisse in menschlichen Gewebsflüssigkeiten scheint sie bei der Konstanz und Vielseitigkeit ihres Auftretens vor der Hand wenigstens nicht verwertbar.

Die Antitoxine in mütterlichen und kindlichen Gewebsflüssigkeiten.

Es stehen uns nun für die biologische Forschung ausser den Hämolysinen, Agglutininen und Präzipitinen noch die Antitoxine zur Verfügung, die zwar im wesentlichen in das Gebiet der Pathologie gehören, zum Teil aber auch als normale Bestandteile des gesunden Organismus zur Erweiterung unserer Kenntnisse über die Zusammensetzung physiologischer Gewebsflüssigkeiten herangezogen werden können.

M. Neisser hat bekanntlich zusammen mit Wechsberg den Nachweis erbracht, dass sich normalerweise im Blute des Erwachsenen ein chemisch als Antitoxin konstituierter Körper findet, der imstande ist, die dem löslichen Toxin der Staphylokokken zukommende Fähigkeit, rote Blutkörperchen zu lösen, unwirksam zu machen. Es findet also durch menschlichen Serumzusatz eine Verankerung der haptophoren Gruppe des Toxinmoleküls, das Staphylolysin genannt wird, an die entsprechende haptophore Gruppe des im Normalserum befindlichen Antitoxins statt. Wenn wir z. B. Kaninchenblut mit Staphylolysin zusammenbringen, so äussert sich die Giftwirkung durch Auflösung der Erythrocyten, ohne dass es sich hierbei, wie Neisser und Wechsberg nachgewiesen, um den biologischen Begriff

der Hämolysinbildung handelt. Diese Reaktion bleibt aber bei gleichzeitigem menschlichen Serumzusatz aus.

Es lag nahe, auch das fetale Blut und Urin, sowie das Fruchtwasser auf Anwesenheit dieser Antikörper zu untersuchen und hierdurch ein weiteres Kriterium über die Gewebsflüssigkeiten in der Schwangerschaft zu gewinnen. Herr Professor Neisser hat mir zu diesem Zwecke in der liebenswürdigsten Weise aus dem Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. eine grössere genau analysierte Staphylolysinmenge, sowie für später zu erwähnende Versuche Diphtherietoxin übersandt.

Versuchsanordnung:

Zunächst wurde die einfach komplett lösende Dosis für einen Topfen Kaninchenblut bestimmt. Dies ist vor jeder Versuchsreihe dringend indiziert, da bei längerem Aufbewahren die Wirksamkeit der Toxine, wie auch in diesem Fall nachlässt. Vorher wurde das Kaninchenblut durch fünfmaliges Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung und jedesmaliges Abzentrifugieren seines Serums (Komplemente) beraubt. Ein Tropfen des Restes wurde zu einer Staphylolysinlösung zugesetzt. Als unterste noch wirksame Grenze derselben auf einen Tropfen gewaschenen Kaninchenblutes konnte für die ersten Serien meiner Versuche 0,025 Staphylolysin (in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung) festgestellt werden. Im Laufe der Wochen verschob sich dieselbe auf 0,05 und hat sich auf dieser Höhe bis heute monatelang gehalten.

Versuche mit mütterlichem und fetalem Serum.

(Dasselbe wurde vorher inaktiviert, um seine hämolytische Fähigkeit — Komplemente — zu vernichten.)

Staphylolysin 0,025; dazu 1 Tropfen gewaschenen Kaninchenbluts, hierzu

Inakt. mütterliches Serum	Inaktives Fetalserum	Serummenge
keine Hämolyse	keine Hämolyse	0,1
» »	» »	0,06
teilweise geringe Hämol.	teilweise Hämolyse	0,04
fast völlige Hämolyse	völlige »	0,02
völlige Hämolyse	» »	0,009
» »	» »	0,007
» »	» »	0,005
» »	» »	0,003
» »	» »	0,001

Somit können wir als Resultat dieser Versuche folgendes verzeichnen: Sowohl im mütterlichen, wie im fetalen Normalserum findet sich ein Antitoxin gegen das Staphylolysin. Das mütterliche Serum ist etwas reicher an Antitoxinen als das des Neugeborenen. Also wiederum eine Bestätigung des bereits früher von uns betonten Gesetzes von der komplizierteren Zusammensetzung des mütterlichen Blutes gegenüber dem Fetus.

Vergleichsweise wurde aktives mütterliches und fetales Serum der Staphylolysinlösung plus Kaninchenbluttropfen zugesetzt und zwar in einer Menge von 0,02 m — 0,06; das Serum wirkt, wie wir früher gesehen, in dieser Verdünnung nicht mehr hämolytisch auf Kaninchenblut.

Versuch:

Staphylolysin 0,025 1 Tropfen gewaschenen Kaninchenbluts, dazu

Mütterliches aktives Serum	Fetales aktives Serum	Serummenge
keine Häm., schnelle Aggl.	keine Häm., keine Aggl.	0,06
geringe Häm., starke Aggl.	geringe „ „ „	0,05
„ „ „ „	„ „ „ „	0,04
stärkere „ „ „	„ „ „ „	0,03
„ „ „ „	starke „ „ „	0,02

Es zeigt dieser Versuch wiederum sehr deutlich den Unterschied zwischen mütterlichem und kindlichem Serum an Kaninchenblutagglutininen, sodann aber, dass die Hämolyse, welche in diesem als Toxinreaktion aufzufassen ist, mit dem Phänomen der Agglutination nicht das geringste gemein hat.

Es fragte sich nun: hat das Fruchtwasser ebenso wie das Blut der Mutter und des Kindes dies physiologische Antitoxin. Da bei den diesbezüglichen Untersuchungen mit relativ grossen Mengen gearbeitet werden muss, besteht eine gewisse Schwierigkeit, sich über die Deutung der optischen Bilder im Anfang völlig klar zu werden. Ich habe daher im folgenden gewisse Farbenkontrollversuche aus diesem Grunde gleichzeitig mitangestellt, wie z. B. folgende Versuchsanordnung zeigt (die seitlichen Mengenangaben beziehen sich auf die jedesmal gesperrt gedruckte Flüssigkeit):

Fruchtwasser + 1 Tropfen Kaninchenblut	Phys. Kochsalzl. + Staphyl. 0,05 + 1 Tropfen Kaninchenblut	Fruchtwasser + Staphylol. + 1 Tropfen Kaninchenblut	Leitungswasser + 1 Tr. Kaninchenblut	Menge
keine Häm.	völl. Hämol.	keine Häm.	völl. Hämol.	5 ccm
„ „	„ „	„ „	„ „	4 ccm
„ „	„ „	geringe „	„ „	3 ccm
„ „	„ „	stärkere „	„ „	2 ccm
„ „	„ „	völlige „	„ „	1 ccm

Es tritt bei diesen grossen Flüssigkeitsmengen die Hämolyse, die zu ihrer Entwickelung immer eine gewisse Inkubationszeit nötig hat, stets in der Form auf, dass die vorher durch Umschütteln möglichst verteilten Blutkörperchen sich bereits gesenkt haben, und der hämolytische Bezirk sich über dem Reagensglasboden findet (Kolonne 2).

Als Versuchsresultat hätten wir demnach zu vermerken, dass auch im Fruchtwasser bis zur unteren Grenze von 2 ccm deutlich das Antitoxin des Staphylolysins nachweisbar ist.

Wie verhält sich jetzt der fetale Urin? Hat er ebenfalls diesen normalen Antikörper oder nicht, oder vermag er vielleicht sogar denselben chemisch unwirksam zu machen?

Versuch:

Staphylolysin 0,05 + Urin + 1 Tropfen gewasch. Kan.-Bl.	Staphylolysin 0,05 + Phys. Kochsalzl. + 1 Tr. Kan.-Bl.	Menge
völlige Hämol. nach 1 St.	völlige Hämol. nach 1 St.	3 ccm
» » » » »	» » » » »	2 ccm
» » » » »	» » » » »	1 ccm
» » » » »	» » » » »	0,5 ccm

Es enthält demnach der fetale Urin keine Spur des sowohl im Fruchtwasser, wie auch im mütterlichen und kindlichen Blut stets befindlichen Antistaphylolysins.

Die Herkunft des Fruchtwassers.

Unsern vorgehenden Untersuchungen lag nicht zum mindesten das Bestreben zu grunde durch Erweiterung unserer bisherigen Kenntnisse von der biologischen Zusammensetzung der verschiedenen Gewebsflüssigkeiten während der Schwangerschaft, auf dem Vergleichswege über die Herkunft des Fruchtwassers Anhaltspunkte zu gewinnen. Wenn zwei benachbarte Flüssigkeiten sich chemisch verschieden verhalten, d. h. wenn

sich in der einen derselben Körper nachweisen lassen, welche der anderen fehlen, so muss man entweder an eine differente Genese glauben oder aber eine Umwandlung durch ein neu hinzukommendes Agens annehmen.

Bekanntlich stehen sich die Ansichten über die Herkunft des Fruchtwassers noch zum Teil unvermittelt gegenüber. Während Gusserow, Wiener, Nagel, Döderlein, Prochownik u. a. dasselbe im wesentlichen als fetalen Urin ansprechen, halten Ahlfeld, Fehling, Zuntz, Schaller u. a. es für ein Transsudat aus den mütterlichen, wie kindlichen Blutgefässen. Einen dritten vermittelnden Standpunkt nehmen Olshausen, Veit, v. Winckel ein. Die verschiedenen Ansichten sind besonders eingehend im Ahlfeldschen Lehrbuch der Geburtshilfe und auch zum Teil in den andern bekannten Lehrbüchern wiedergegeben und kritisch besprochen, weshalb ich auf diese verweise. Auf eine Kritik der mannigfachen Experimente, sowie auf die in neuester Zeit von verschiedenster Seite mit den verschiedensten Resultaten durchgeführten Gefrierpunktsbestimmungen verzichte ich ebenfalls und halte mich zunächst nur an die von mir im vorigen ermittelten Tatsachen.

Wir sahen:

1. Das Fruchtwasser enthält gewisse dem mütterlichen und kindlichen Serum zukommende, den Eiweissen nahestehende Körper nicht.

2. Andere dem Fruchtwasser und den beiden Blutarten gemeinsame hierher gehörige Stoffe sind nicht im Urin nachzuweisen.

Wir müssen hieraus logischerweise folgern:

Das Fruchtwasser am Ende der Schwangerschaft ist weder reines kindliches, noch mütterliches Serum, noch fetaler Urin.

Es lauten aber die über die Genese des Fruchtwassers aufgestellten Hypothesen, abgesehen von der mit Sicherheit im vorstehenden als falsch nachgewiesenen „reinen Urintheorie" auch anders: Ahlfeld und seine Anhänger sprechen von kind-

lichem und mütterlichem „Transsudat“, während Ohlshausen, Veit u. a. von einer Beimischung des fetalen Urins zum Transsudat reden.

Was den letzteren Punkt, die Beimischung angeht, so muss ich zugeben, dass ich nach meinen biologischen Untersuchungen nicht berechtigt bin, dieselbe auszuschliessen. Leider ist es mir nicht gelungen, den fetalen Urin, welcher bezüglich seiner bisweilen vorhandenen Eiweisskörper recht primitiv veranlagt zu sein scheint (Hofmeier, Martin-Ruge), in irgend einer positiven Weise besonders biologisch zu charakterisieren. Daher lässt sich auf diesem Wege das Vorhandensein eines derartig indifferenten Körpers nicht ausschliessen.

Hier tritt aber als das entscheidende das Experiment in den Vordergrund. Die Versuche von Zuntz-Cohnstein und Schaller dürften wohl das letzte Wort gesprochen haben. Wenn Substanzen in das Fruchtwasser übergehen, ohne in Nieren und Urin nachweisbar zu sein, wie dies die zitierten Autoren festgestellt haben, so sind meines Erachtens diese Ergebnisse das entscheidende, nicht aber die mit entgegengesetztem Resultat; bei letzteren ist ja nie der „Transsudationsweg“ auszuschliessen[1]). Selbstredend soll damit nicht gesagt werden, dass der Kindsharn niemals dem Fruchtwasser beigemischt sein kann. Hier ist der Ahlfeld-Winckelsche Standpunkt, dass es sich mit der Urinentleerung wohl ebenso verhalten wird, wie mit der Mekoniumentleerung, der gegebene.

Wie steht es aber mit der Hypothese der Transsudation aus mütterlichen und kindlichen Blutgefässen? Um hierüber zu einer Verständigung zu gelangen, ist vor allem eine Definition des Begriffes: Transsudat unerlässlich. Meine diesbezügliche Umschau in der Literatur hat leider eine klärende Darstellung desselben nicht eruieren können. Abgesehen von

---

[1]) Anmerkung. Zwei Versuche von mir durch systematisches Zuführen von Purgatin 14 Tage ante partum beginnend eine makroskopische Farbendifferenzierung zu gewinnen, schlugen fehl. Der mütterliche Urin hatte die rotbraune Purgatinfärbung (Hydrochinon), nicht aber Fruchtwasser und fetaler Urin.

mehreren Autoren, die den Begriff Exsudat und Transsudat beliebig vertauschen, sind auch in den andern klinischen und theoretischen Lehrbüchern die Angaben recht unbestimmt gehalten. Am ausführlichsten verbreiten sich noch die Lehrbücher der pathologischen Anatomie hierüber. Im allgemeinen wird für das Transsudat als Unterschied vom Blutplasma ein geringerer Eiweissgehalt als charakteristisch hingestellt. Dass aber hierbei auch qualitative Unterschiede in Betracht kommen, habe ich nirgends gelesen. Im Gegenteil, überall wird das Transsudat als serumähnlich beschrieben und im Gegensatz zum Blutplasma (Serum + Blutkörperchen) gestellt. „Der Vorgang der Transsudation entspricht einer Filtration, d. h. es geht nicht Blutplasma unverändert durch die Gefässwand hindurch, sondern es filtrieren bloss die Salze in gleicher Menge, während das schwerer filtrierbare Eiweiss nur in verminderter Menge durchtritt“ (Schmaus).

Dürfen wir hiernach von dem Fruchtwasser noch als Transsudat reden? Meiner Ansicht nach nein. Erstens weil, wie wir oben nachgewiesen haben, das Serum der Mutter sowohl als auch des Kindes qualitativ von dem Fruchtwasser sehr verschieden ist. Zweitens, weil von dem Vorgange einer einfachen Filtration keine Rede sein kann, weil die am schwersten filtrierbaren Körper sich darin finden (Antitoxine). Ehe das sogenannte Transsudat, das wir in jedem Fall physiologisch (s. u.) als kindliche Gewebsflüssigkeit auffassen müssen, in die Amnionhöhle gelangt, muss es den überall entgegenstehenden Wall der Amnionepithelien durchdringen. Der Gedanke, dass diese ein einfaches Filter darstellen, wobei die Zwischenzellräume womöglich allein als Poren funktionieren, widerspricht völlig unseren modernen Kenntnissen und Anschauungen von der Bedeutung der Zelle. Eine jede von ihnen hat eine Sekretion, eine jede vermag aber auch, wenn sie vor die Situation gestellt wird, fremde Stoffe durchpassieren zu lassen, ein entscheidendes Wort mitzusprechen, je nach ihrer individuellen,

d. h. chemischen Veranlagung. Gegen eine Körperart sind sie allerdings wehrlos, gegen die in Fett löslichen (Osmose) und es versucht daher bekanntlich der menschliche Organismus, diese als gewalttätige Gäste ihm höchst unangenehmen Stoffe durch Umwandlung möglichst bald unter seine Autorität zu zwingen (Overton). Auch für die Herkunft des im Fruchtwasser enthaltenen Wassers (98,43 % Hoppe-Seyler) wird die Osmose eine Rolle spielen (löslich in Lecithin). Aber die andern in ihm enthaltenen Stoffe (Salze, Eiweisse u. s. w.) kann nur das amniotische Epithel aus der peripher seine Basis bespülenden lymphatischen Flüssigkeit alias Transsudat nehmen, verarbeiten und abgeben. Nur so ist die riesige, trotz des intraamniotischen Druckes bis zum Schwangerschaftsende erhaltene Epithelschicht der Schafshaut zu erklären, die funktionslos geworden, in keiner Weise in den Rahmen der sonst doch immer äusserst ökonomischen Gestaltung des Körperhaushalts passen würde.

Mit anderen Worten: Ich glaube, dass wir das Fruchtwasser im wesentlichen als Sekret des amniotischen Epithels definieren müssen.

Ich habe versucht, durch Umfrage bei mehreren Anatomen für diese Hypothese eine histologische Grundlage zu gewinnen. Wie mir z. B. Herr Professor Stöhr mitteilte, wäre der Befund verschiedener Granulamengen in den amniotischen Zellen nach Analogie mit anderen sekretorischen Körperzellen ein gewichtiger Anhaltspunkt. Hierfür wäre das Fertigstellen besonders gefärbter und gehärteter Präparate, die mir zur Zeit nicht zur Verfügung stehen, unerlässlich. Auf jeden Fall liegen diesbezügliche einwandsfreie histologische Untersuchungen von anderer Seite nicht vor, so dass ich vor der Hand diese Frage offen lassen muss. Ein Vergleich mit den Tieren ist ebenfalls, wie mir Prof. Bonnet mitteilte, zur Zeit nicht möglich.

In gewisser Hinsicht scheint die Arbeit von A. Hotz, welche allerdings aus dem Jahre 1878 stammt, meine Annahme histologisch zu stützen.

Untersuchungen über Antitoxinübertritt von der Mutter auf den Fetus.

Es hat sich bei unseren bisherigen Experimenten ein Befund ergeben, der einer besonderen Berücksichtigung noch bedarf. Wir fanden nämlich, dass dem mütterlichen und kindlichen Organismus, das Fruchtwasser eingeschlossen, ein konstanter Gehalt natürlicher Antitoxine gegen das Staphylokokkentoxin zukommt. Es entsteht nun die Frage: ist diese Eigenschaft der Gewebsflüssigkeiten eine gewissermassen zufällige, d. h. finden sich in den beiden Blutarten und der amniotischen Flüssigkeit normaliter irgendwelche Eiweisskörper, denen unter anderem die Fähigkeit zukommt, das Staphylolysin zu binden, oder handelt es sich vielmehr um eine erworbene Immunität der Mutter mit sekundärer Übertragung auf den Fetus? Es hat die Entscheidung dieser Frage ein doppeltes Interesse. Wir werden hierbei einerseits auf das noch wenig erforschte Gebiet des Überganges von Eiweissarten der Mutter auf das Kind geführt und stehen sodann der praktisch recht bedeutungsvollen Frage gegenüber: kann man das Kind intrauterin von der Mutter aus durch Antitoxinübertragung immunisieren?

Bekanntlich machen wir im extrauterinen Leben mehr oder minder zahlreiche Staphylokokkenerkrankungen (Furunkeln, pustulöse Affektionen u. s. w.) durch, infolge derer eine aktive Immunisierung mit Antistaphylolysinen eintreten muss. Es bleibt nun diese aktive erworbene Schutzkraft des Organismus viel länger wirksam, als die sogenannte passive Immunität, d. h. die durch Einverleiben antitoxinhaltigen Serums erworbene. Vielleicht ist die bekanntermassen klinisch meist weniger verhängnisvoll verlaufende Staphylokokkeninfektion mit hierdurch bedingt.

Dem Experimentator ist nun zwar unter normalen Verhältnissen die Möglichkeit genommen, die Frage der Übertragung aktiv erworbener Antitoxine beim Menschen zu studieren. Anders steht es aber mit der passiven Immunität. Wir besitzen

zwei staatlich geprüfte Heilsera, das Diphtherie- und das Tetanusantitoxin, die den Vorzug der absoluten Harmlosigkeit mit dem der peinlich exakten Dosierung vereinigen.

Meine diesbezüglichen Versuche wurden an mehreren Schwangeren mit deren Einwilligung unternommen und haben, wie für jeden mit den einschlägigen Verhältnissen einigermassen Vertrauten vorauszusehen war, sich als völlig indifferent hinsichtlich Verlauf der Schwangerschaft, der Geburt und des Wochenbetts erwiesen, ebenso für die Mutter wie für das Kind [1]).

Ehe ich aber zu meinen eigenen Versuchen übergehe, bedarf es noch einiger literarischer Notizen, um das Aktuelle dieser Frage hervorzuheben. Es sind nämlich bereits an Tieren von 2 Forschern ähnliche Versuche in demselben Institut erhoben worden, die zu zwei völlig widersprechenden Resultaten geführt haben. In dem Marburger Institut hat zuerst Ransom bei einem Fohlen zur Zeit der Geburt ½ Antitoxineinheit gegen Tetanusgift in einem ccm Blut gefunden. (Wir verstehen bekanntlich unter einer Antitoxin- oder Immunisierungseinheit = I. E. diejenige Dosis des Gegengiftes, welche im allgemeinen im stande ist, die 100fach tödliche Minimal-Dosis für eine bestimmte Tierspezies gerade zu neutralisieren.) Dieses Fohlen stammte von einer Stute, welche durch langdauernde Behandlung mit Tetanusgift aktiv immunisiert worden war. Sein Antitoxingehalt betrug am Tage des Partus 2½ A. E. pro 1 ccm Serum. Dieses Versuchsresultat Ransoms stand im Widerspruch mit der Auffassung seines Lehrers v. Behring, der normaliter eine Antitoxinübertragung von Mutter auf das Kind für unwahrscheinlich erklärt, und zwar aus folgendem Grunde: Die Antitoxine, welche mit den genuinen Proteinen der Eiweisse untrennbar verbunden sind, haben die Eigenschaft, durch tierische Membranen nur äusserst schwer durchzugehen und es lässt sich im

---

[1]) Diese Tatsache hat praktisch für prophylaktische Schwangernimpfungen (Diphtherieepidemie, Tetanusgefahr bei Klinikumbau) einen gewissen Wert. Bereits an der deutschen Universitäts-Frauenklinik zu Prag ist die Wirksamkeit und gleichzeitige völlige Ungefährlichkeit des Tetanusantitoxins erprobt worden. (Vergl. Kraus, Ztschrf. f. Heilkunde, Bd. 21. N. F. B. 1. ff. 5.)

Experiment zeigen, dass die Antitoxine sich durch ein sehr geringes Dialysierungsvermögen auszeichnen.

Römer (Marburg) prüfte daher die Ransomschen Versuche an einer trächtigen Stute, welche gegen Diphtherie immunisiert worden war, nach und konnte den Beweis liefern, dass in der Tat das Fohlenblut keinen Antitoxingehalt aufwies, während die Stute 50 A. E. in einem ccm Blut hatte. Ähnlich verhielt es sich mit einem Kaninchen, dass 48 Stunden ante partum 10 ccm Tetanusantitoxin = 80 A. E. unter die Haut gespritzt erhielt. Das getötete Junge hatte antitoxinfreies Blut, die Mutter 1/3 A. E. pro ccm. Sein zu Ransoms Ergebnis in direktem Gegensatz stehendes Resultat stellt nach Römer das Normale dar, während er bei Ransom an eine etwaige Läsion der Placenta durch das injizierte Tetanusgift denkt, wodurch eine Kommunikation von mütterlichem und fetalem Kreislauf zeitweise hergestellt war. Auf eine Kritik dieser Versuche komme ich erst nach Mitteilung meiner eigenen Ergebnisse zurück.

Wir weisen bekanntlich den Antitoxingehalt einer Flüssigkeit nach, indem wir dieselbe mit dem Toxin mischen und Versuchstieren injizieren. Je nachdem eine Neutralisation des Giftes durch das Gegengift stattgefunden hat oder nicht, erkrankt und stirbt das Tier in der für das Gift charakteristischen Weise oder bleibt am Leben.

Bei meinen Versuchen hatte ich nun mit einer Reihe von Schwierigkeiten zu kämpfen, die vor allem in der Berechnung des nötigen Antitoxingehaltes und der Beschaffung eines konstanten, brauchbaren Toxins bestanden. Ich verfehle hier nicht, Herrn Privatdozenten Römer (Marburg) für seine freundschaftliche schriftliche Information bestens zu danken.

Die Entwicklung meiner Experimente war in chronologischer Reihenfolge diese:

Erster Versuch.

Annähernde Berechnung des voraussichtlichen Antitoxingehaltes vom mütterlichen Blute, nach 2,5 ccm Diphtherie-

heilserum-Injektion, das 400fach. Es wurden also 1000 I. E. injiziert.

Die Gravida wog 110 Pfund 55000 g.

Ihr Blut betrug $^1/_{13}$ Körpergewicht = 4230 g; das Serum = Hälfte Blut = ungefähr 2000 (2115) g. Es wurden injiziert 1000 A. E., also mussten theoretisch in 1 ccm Blutserum $^1/_2$ A. E. sein, d. h. 1 ccm Serum musste das Versuchstier gegen die $^1/_2$ 100fache einfache tödliche Dosis schützen.

1 para, 110 Pfd. Gewicht, 43 Stunden post injectionem von 1000 A. E. Diphth.-Heilserum wurde das Fruchtwasser durch Blasensprengung entnommen, 2 Stunden später erfolgte die Geburt. Es wurden auf Antitoxingehalt untersucht: mütterliches und kindliches Blut, Fruchtwasser und fetaler Urin (sofort post partum entnommen).

Versuchstabelle:

0,02 Diphtherietoxin $^1/_2$ Stunde vor Injektion mit der auf Antitoxingehalt zu untersuchenden Flüssigkeit im Reagensglas vereinigt. Hierauf Meerschweinchen unter die Bauchhaut gespritzt.

Mütterliches Serum	Menge
Exitus nach 48 Stunden	0,1 ccm
völlige Gangrän der Bauchdecken . . .	0,05 „
Exitus von 40 Stunden	0,02 „
Fetales Serum	
Exitus nach 70 Stunden	1,0 ccm
„ „ 60 „	0,15 „
Fruchtwasser	
Exitus nach 70 Stunden	4,0 ccm
„ „ 70 „	1,0 „
„ „ 40 „	0,5 „
Fetaler Urin	
Völlige Gangrän der Bauchdecken . . .	4,0 ccm
„ „ „ „ . . .	1,0 „
„ „ „ „ . . .	0,5 „

2 Kontrolltiere, mit 0,02 Diphtherietoxin gleichzeitig geimpft. Das erste starb nach 40, das zweite nach 60 Stunden.

Es war also als Versuchsresultat zu konstatieren, dass trotz der Injektion von 1000 Antitoxineinheiten 2 Tage vor der Blutentnahme weder bei der Mutter, noch bei dem Kinde innerhalb der angewandten Flüssigkeitsmengen ein Antitoxingehalt nachweisbar war. (Die Bauchdeckengangrän rechne ich zu einer schweren diphtherischen Erkrankung, an der die Tiere auch später eingegangen sind, soweit sie nicht vorher durch Chloroform getötet wurden). Worauf dieser Misserfolg zurückzuführen ist, wage ich nicht zu entscheiden. Vielleicht hatte das aus einer Apotheke bezogene Heilserum seine Wirksamkeit z. T. eingebüsst, vielleicht war der zur Entnahme der Gewebsflüssigkeiten gewählte Zeitpunkt ungünstig, wie ich am ehesten annehme, d. h. er lag zu früh nach der Einspritzung. Auf jeden Fall habe ich im folgenden auf weitere Diphtherieversuche verzichtet und mich den Tetanusexperimenten zugewandt, die für diese Fragen, wie wir sehen werden, jedenfalls den Vorzug verdienen.

Als bestes Versuchstier für die Wirkung des Tetanustoxins ist bekanntlich die weisse Maus anzusehen. Das mir von einer bekannten Firma gelieferte Tetanustoxin war signiert: 1 ccm 50000 + Ms. d. h. durch 1 ccm Toxin werden 50000 g Mäuse oder 2500 Mäuse à 20 g getötet oder 1 Maus tötet 0,0004 ccm des Toxins.

Es wurde sofort nach Eintreffen des Toxins zur Nachprüfung desselben an kleinen weissen Mäusen geschritten:

Die erste Maus erhielt: 0,0004 Tetanustoxin: Keine Spur von Erkrankung. Hierauf wurde zu höheren Dosen gegriffen:

Maus	1	Toxinmenge:	0,001:	Exitus nach 20 Stunden
„	2	„	0,00075:	„ „ 1½ Tagen
„	3	„	0,0006:	blieb gesund.

Somit war als zunächst als sicher tödliche, ungefähre Minimaldosis 0,0008 ccm eruiert worden, im Gegensatz zu der Angabe des Fabrikanten.

Das verwendete Antitoxin sollte in einer Menge von 1:625000 ccm die einfach tödliche Toxindosis neutralisieren.

Es musste demnach der Versuch derartig eingerichtet werden, dass bei annähernd gleicher Verteilung des Antitoxins in 0,1 ccm mütterlichen Serums, das wir den Mäusen injizieren wollten, 0,000002 Antitoxin (= $^1/_{500000}$) vorhanden war. Rechnen wir eine Serummenge von 2000 ccm als geringen Durchschnitt, so lautet die Gleichung, um die einzuspritzende Antitoxinmenge zu eruieren: $^1/_{10} : 0{,}000002 = 2000 : x$; $x = ^1/_{25}$.

Also die Injektion von $^1/_{25}$ ccm Tetanusgiftserum müsste theoretisch einem Zehntel Kubikzentimeter mütterlichen Serums einen genügenden Antitoxingehalt zur Neutralisierung der einfach tödlichen Giftdosis verleihen. Da wir aber über die Antitoxinverteilung im Menschen noch nichts wissen, ferner bei Schwangeren mit dem eingeschalteten kindlichen Organismus zu rechnen haben, endlich der Faktor der Antitoxinausscheidung durch den Urin etc. zu berücksichtigen ist, habe ich immer weit höhere Antitoxinmengen eingespritzt.

Im nächsten Fall wurden einer Graviden zwölf Stunden ante partum 5 ccm des oben charakterisierten Tetanusantitoxins injiziert. Je 0,0008 Tetanustoxin (also die vor drei Tagen eruierte tödliche Minimaldosis) wurden in entsprechender Weise im Reagensglase mit den Gewebsflüssigkeiten vereinigt. Es wurden hierbei genommen:

Mütterliches Serum: 0,5; 0,3; 0,1; 0,08; 0,05; 0,01.
Kindliches Serum: 0,5; 0,3; 0,1; 0,08; 0,05; 0,01.
Fruchtwasser: 0,5; 0,3; 0,1.
Fetaler Urin: 0,5; 0,3; 0,1.

Zwei Kontrolltiere endlich mit reinem Antitoxin: 0,0008.

Das betrübende Resultat dieses Versuches war, dass alle Mäuse, einschliesslich der Kontrolltiere, am Leben blieben. Also hatte sich innerhalb dreier

Tage die Giftigkeit des gelösten Toxins wiederum verschoben. Da hierbei kein Ende abzusehen war, wandte ich jetzt ein von Herrn Geheimrat Ehrlich gütig überlassenes, trockenes Tetanustoxinpräparat an, das den Vorzug der Giftkonstanz hat, wenn auch natürlich wegen der Verstäubungsgefahr hierbei für den Experimentator selber grösste Vorsicht geboten ist.

Die Giftigkeit dieses Toxins war während meiner Versuche, wie ich feststellte, eine so enorme, dass zweimillionstel ccm desselben eine Maus binnen 3 Tagen an Tetanus eingehen liess. Der Sicherheit halber nahm ich aber nach den trüben Erfahrungen des letzten Versuches diesmal das zehnfache der festgestellten tödlichen Minimaldosis, also jedesmal 0,00002 Toxin.

Es wurde einer Kreisenden 20 A. E. des Behringschen Tetanusheilserums eingespritzt. 6 Stunden später erfolgte die Geburt. Die Technik der Toxin- und Antitoxinmischung fand wie früher angegeben statt.

Es wurden Mäusen injiziert: 0,00002 Toxin, dazu:

mütterliches Serum:	0,3	bleibt gesund.
	0,2	Exitus an Tetanus nach 86 Stunden
	0,1	» » » » 72 »
	0,08	» » » » 48 »
	0,04	» » » » 48 »
	0,01	Exitus nach 36 Stunden (Tetanus)
kindliches Serum:	0,3	» » 48 » »
	0,2	» » 36 » »
	0,1	» » 30 »
	0,08	» » 30 »
	0,05	» » 30 »
	0,02	» » 30 »
Fruchtwasser A	0,3	» » 30 »
(3 Stunden p. injekt.)	0,2	» » 30 »
	0,1	» » 30 »

Fruchtwasser B	0,3	Exitus nach	30 Stunden
(5 Stunden p. injekt.)	0,2	„ „	30 „
	0,1	„ „	30 „
Fetaler Urin:	0,3	„ „	30 „
	0,2	„ „	30 „
	0,1	„ „	30 „

Kontrolltier I (0,00002 Toxin) stirbt tetanisch nach 30 St.
„ II (0,000002 Toxin, also 1/10 der Versuchsmenge) stirbt an Tetanus nach 48 Stunden.

Eine zunächst in die Augen springende Erscheinung ist bei diesem Versuch die Retardation des Exitus bei den gleichzeitig mit höheren kindlichen Serumdosen behandelten Tieren. Dass nicht etwa an dieser völlig der Menge parallel verlaufenden Verzögerung nur die Quantität der injizierten Flüssigkeiten Schuld trägt, beweisen die anders verlaufenden Wirkungen der gleichdosierten Urin- und Fruchtwasser-Injektionen. Es tritt hier zum ersten Mal eine deutliche, wenn auch geringe antitoxische Kraft bei den grösseren Mengen des kindlichen Serums in die Erscheinung.

Ein völlig analoges Verhalten wies unser nächster Versuch auf, bei dem 100 A. E. des Behringschen Heilserums 18 Stunden ante partum injiziert wurden. Von einer ausführlichen Registrierung dieses Versuches nehme ich aber Abstand, da leider die Kontrolltiere, denen die einfache Toxinlösung injiziert wurde (0,000005) aus nicht geklärten Gründen am Leben blieben, somit dieser Versuch als unbrauchbar betrachtet werden muss.

Es kam nun bei meinem letzten Versuche darauf an, den immerhin doch nur angedeuteten Gehalt des kindlichen Serums an Antitoxinen zu steigern und gleichzeitig die Frage des etwaigen Überganges in die amniotische Flüssigkeit zu beantworten. Dies schien von vornherein nur möglich durch ein weit früheres Einverleiben des antitoxischen Serums und durch eine Steigerung der Dosis desselben.

Einer Primigravida wurden 14 Tage ante partum nach Berechnung des Geburtstermins 100 Antitoxineinheiten des Behringschen Heilserums eingespritzt. Dasselbe wurde am nächsten vierzehnten Tage wiederholt; einen Tag später kam sie nieder. Bezüglich der Geburt muss bemerkt werden, dass nach 12stündiger Wehentätigkeit das Fruchtwasser entnommen wurde. 3 Stunden später wurde ein leichter Beckenausgang-forceps gemacht und ein nicht die Spur asphyktisches Kind entwickelt. Eine Minute später entnahm ich der Nabelschnur das für die Untersuchung verwendete kindliche Blut, ohne dass es vorher im geringsten geblutet hätte. Ich glaube also einen Geburtsverlauf mit Ausschaltung aller gröberen traumatischen Einflüsse auf die Placenta annehmen zu dürfen.

Es wurden in diesem Fall mütterliches und kindliches Serum, sowie das Fruchtwasser auf ihren Antitoxingehalt untersucht. Der fetale Urin konnte nicht gewonnen werden. Als sicher toxische Dosis wurden 0,000008 ccm des trockenen Tetanustoxins verwandt. Die Versuchstabelle bietet folgendes Bild:

Tetanustoxin 0,000008, ½ Stunde mit der etwaig toxinhaltigen Flüssigkeit vereint gelassen (doppelte Mengen), weissen Mäusen injiziert.

Mütterliches Serum	Menge
bleibt völlig gesund, 14 Tage beobachtet	0,4
„ „ „ 14 „ „	0,3
„ „ „ 14 „ „	0,2
„ „ „ 14 „ „	0,1
„ „ „ 14 „ „	0,05
Kindliches Serum	
bleibt völlig gesund, 14 Tage beobachtet	0,4
„ „ „ 14 „ „	0,3
„ „ „ 14 „ „	0,2
„ „ „ 14 „ „	0,1

Fruchtwasser	
bleibt völlig gesund, 14 Tage beobachtet	0,4
Exitus nach 80 Stunden an Tetanus	0,3
„ „ 66 „ „ „	0,2
„ „ 48 „ „ „	0,1

2 Kontrolltiere erhielten jedes 0,000008 ccm Tetanustoxin injiziert und starben nach 38—40 Stunden.

Aus diesem wirklich programmmässig verlaufenden Versuch geht also einwandsfrei hervor, dass unter Umständen ein Übergang von Tetanusantitoxin zum Kinde von der Mutter her stattfindet und dass dieser Übergang ebenfalls in abgeschwächtem Masse in die amniotische Flüssigkeit hinein erfolgt.

Dieses Ergebnis steht demnach in direktem Gegensatz zu der Behring-Römerschen Annahme, dass die Hülle der fetalen Placenta ein derartiges Durchwandern nicht gestattet; auf der andern Seite gibt sie eine Bestätigung des Ransomschen Experimentes beim Menschen. Es bedarf also einer Erklärung, wie ein derartiger scheinbar experimentell von beiden Seiten begründeter Gegensatz sich ermöglicht.

Zunächst kann ich jetzt mit Sicherheit die Annahme zurückweisen, dass gerade die Fälle, welche einen Übergang erkennen lassen, als gewissermassen pathologische anzusehen sind. Für Ransoms Fall hatte v. Behring entschieden das Recht, diese Eventualität in Frage zu ziehen; waren doch die Antitoxine durch aktive Immunisierung gewonnen, d. h. die Stute hatte eine Intoxikation vorher durchmachen müssen, bei der eine etwaige Schädigung des Zottenüberzugs immerhin möglich war. Bei meiner passiven Immunisierung ist dieser Einwand nicht mehr zu halten; auch das Geburtstrauma kann in keiner Weise, wie ich glaube, herangezogen werden, da meine Versuche beweisen, dass, unabhängig von dem Partus, nur eine weitgehendere Antitoxinübertragung stattfindet, wenn 1. die injizierte Menge gross genug ist und 2. der Zeitraum

zwischen Injektion und Blutentnahme lang genug. Diesen letzten Umstand hat, wie ich glaube, Römer nicht genügend berücksichtigt, als er aus einer fehlenden Tetanus-Antitoxinübertragung nach zwei Tagen post injectionem eine Bestätigung der Behringschen Annahme ableitete.

Wie steht es aber mit Römers Hauptversuch, der entschieden gegen Ransoms und meine Annahmer von der Übertragbarkeit zu sprechen scheint?

Hier müssen wir einen Punkt berühren, der vielleicht zur Erklärung herangezogen werden kann. Römer immunisierte mit Diphterie, Ransom und ich mit Tetanus. Wir werden hiermit auf ein Gebiet geführt, das theoretisch sehr interessant ist und im folgenden mit Rücksicht auf die v. Behringsche Anschauung und auf die Gesamtergebnisse dieser Arbeit zum Schlusse erörtert werden muss. Es ist dies die Frage: auf welche Weise können überhaupt Stoffe von der Mutter zum Kinde physiologischerweise durch die Placenta übertreten?

Theoretisch sind zunächst 4 Möglichkeiten gegeben, auf welche eine Aufnahme und ein Transport von Substanzen aus dem mütterlichen Kreislauf in den kindlichen durch die Zottenhülle ermöglicht wird. Zunächst wäre der osmotische Weg zu nennen, der wie bereits erwähnt, nur für die in Fett löslichen Stoffe, welche normaliter ein äusserst geringes Kontingent stellen (Wasser, Harnstoff, die Gase, Azeton als wesentliche Stoffe), in Betracht kommt. Für das Chloroform, dessen Übergang Hofmeier nachgewiesen hat, und viele sonstige experimentell einverleibte Stoffe ist die Osmose, welche gewissermassen jede vitale Zelltätigkeit zunächst vergewaltigt, der natürliche Übergangsmodus. Als zweite Art haben wir die direkte Aufnahme durch die Zelle zu nennen. Sie ist ein Sammelbegriff für das, was wir vitale Zelltätigkeit, Phagocytose und Histolyse nennen und bildet eine ebenso dehnbare und unklare, wie vor der Hand unentbehrliche Bezeichnung. Es wohnen jedenfalls der lebenden Zelle infolge ihrer chemischen Konstitution Fähigkeiten

inne, organische und anorganische Körper, mit denen sie in Berührung kommen, für die Aufnahme in ihren Zellhaushalt zunächst vorzubereiten, dann aufzunehmen und bald verändert, bald unverändert weiterzugeben. Wir kommen hierauf gleich zurück. Als dritter, eng mit dem letzten zusammenhängende Weg ist der Transport mittels durchwandernder Leukocyten zu erwähnen. Da ich diesbezügliche Angaben nicht in der Literatur finden konnte, wandte ich mich an Herrn Professor Bonnet-Greifswald, der durch seine bekannten Arbeiten über die Embryotrophe in diesen Punkten besondere Erfahrung besitzt. Sein liebenswürdiger schriftlicher Bescheid lautet: „Niemals habe ich unzerfallene mütterliche Leukocyten, wie es Rauber annahm, ins fetale Ektoderm oder Syncytium überwandern oder von diesem aufnehmen sehen, sodern nur deren Zerfallsprodukte, in specie beim Schafe: Kernreste und Fett. (Die ins Cavum uteri eingewanderten mütterlichen Leukocyten zerfallen unter reichlichem Fettgehalt.) Fetale Leukocyten spielen ausserhalb der fetalen Placenta sicher keine Rolle bei der Lösung der maternen Placenta.“ Es käme somit dem Leukocytentransport für die Placenta eine ebenso fehlende Bedeutung zu, wie der letzten Transportmöglichkeit, nämlich der Filtration. Diesen Modus können wir bekanntlich dort nirgends ausschliessen, wo Zellinterstitien sich vorfinden (z. B. beim Darmepithel). Das Syncytium stellt aber bekanntlich ein lückenloses Plasmodium dar, wo immer es mit dem mütterlichen, frischen Blute der intervillösen Räume in Berührung kommt. Und wo es fehlt, wo der kontinuierliche Grenzkordon, der mütterlichen und kindlichen Boden trennt, durchbrochen ist, an der Haftzottenspitze, da macht der unwegsame, tote Saum des Fibrinstreifens jede Invasion unmöglich.

Kehren wir also zu der vitalen Zelltätigkeit zurück und vergegenwärtigen uns noch einmal die früher von uns experimentell festgestellten Tatsachen, die wir in dem allgemein gefassten Satze wiedergeben können: dem mütterlichen Blute kommt eine Reihe von organischen, den Ei-

weissen nahestehende Stoffe zu, welche dem Kinde fehlen, während andere in gleicher oder geringerer Menge ebenfalls beim Fetus nachzuweisen sind. Hingegen ist es nicht gelungen, Stoffe nachzuweisen, welche nur dem Fetus zukommen.

Hierin liegt vielleicht ein konkretes Beispiel, wie wir uns die unklare vitale Zelltätigkeit des Syncytiums physiologisch etwas näher rücken können. Es trifft dieses eine Art Auswahl aus den Stoffen, welche sich ihm von allen Seiten durch das träge fliessende Blut der intervillösen Räume und teilweise auch durch die Decidua basalis darbieten. Entweder nimmt es dieselben unverändert auf und gibt sie weiter, oder es weist einen Teil derselben zurück; unter Umständen aber verweigert es völlig die Aufnahme oder verändert die Stoffe derartig, dass sie nicht mehr wieder zu erkennen sind.

Ich glaube, dass somit dem Syncytium Eigenschafen zukommen, welche auf einen äusserst komplizierten Chemismus desselben schliessen lassen. Dass hierbei fermentative Wirkungen eine grosse Rolle spielen, ist schon aus dem Vergleich mit analogen wohlbekannten Vorgängen im mütterlichen Organismus (z. B. Verdauung) mit Sicherheit anzunehmen (vergl. auch Ascoli).

Kehren wir nun zu unseren Antitoxinen zurück, von denen wir ausgegangen sind. Bekanntlich verneint v. Behring den Übertritt von Antitoxinen der Mutter auf das Kind wenigstens der Regel nach, weil sich das Serumantitoxin durch ein sehr geringes Dialysierungsvermögen auszeichnet. Ich glaube nicht, dass man bei der Placenta berechtigt ist, irgend einen Vergleich zwischen dem lebendigen Syncytium und einem Dialysator zu machen, dem elektive Fähigkeiten im Sinne der nachgewiesenen völlig abgehen.

Um nun auf den scheinbaren Widerspruch zwischen Römers Ergebnissen einerseits, Ransoms und meinen andererseits zurückzukommen, so sehe ich keinen Grund ein,

ein gleiches Verhalten des Syncitiums für die Moleküle des Diphterieantitoxins wie für die des Tetanusantitoxins von vornherein als sicher anzunehmen. Handelt es sich doch um zwei chemisch differente Körper, welche vielleicht auch an verschiedene Eiweisse gebunden sind. Warum soll nicht das Syncitium, das z. B. die Ambozeptoren der Kaninchenbluthämolysine durchlässt, aber die des Meerschweinchenblutes und Taubenblutes zurückhält oder völlig verändert, den Antitoxinen gegenüber ein analoges Verhalten aufweisen können?[1]) Die theoretische Möglichkeit, dass sich körperfremde und idiopathische Antitoxine hierbei wiederum verschieden verhalten, ist jedenfalls für die Tetanusantitoxine nach Ransoms und meinen übereinstimmenden Ergebnissen auszuschliessen.

Auf die praktisch vielleicht höchst bedeutungsvolle Frage: können wir auch für andere z. B. baktericide Sera einen Übergang von der Mutter auf das Kind nachweisen, konnte nicht weiter eingegangen werden. Vor der Hand müssen wir sicherlich als den therapeutisch sichersten Weg für alle Immunisierungsbestrebungen den von Behring vorgeschlagenen betrachten, also post partum durch den Verdauungstraxtus. Für mich hat es sich im vorigen nur um rein physiologische Fragen gehandelt, die sicherlich noch einer weiteren Bearbeitung bedürfen.

Wir waren zu unseren Antitoxinexperimenten durch die Fragestellung veranlasst worden: ist der physiologische Gehalt des fetalen Serums und der amniotischen Flüssigkeit an Antitoxinen des Staphylokokkengiftes etwa auf einen direkten Übergang der vielleicht aktiven Antitoxine von seiten der Mutter auf das Kind zurückzuführen? Entscheiden können wir dieses zwar zur Zeit noch nicht, wohl aber ist nach Analogie des Tetanusantitoxins die Möglichkeit diesen eigen-

---

[1]) Ich werde demnächst einen diesbezüglichen Nachtrag liefern, da mir augenblicklich aus äusseren Gründen eine experimentelle Prüfung betreffs des Übergangs von Diphtherie-Antitoxinen unmöglich ist.

tümlichen Befund auf solche Weise zu erklären, wahrscheinlicher gemacht.

Es drängt sich nun als Schluss dieser Betrachtungen unwillkürlich der Gedanke auf, eine anatomisch bis heute viel diskutierte Frage, nämlich die Herkunft des Syncytiums, einmal vom biologischen Gesichtspunkt aus zu beleuchten. Bekanntlich dreht sich der Hauptstreit, auf dessen Einzelheiten ich hier natürlich nicht näher eingehen kann, um die Frage: Ist der periphere Zottenbelag, also in der uns nur beschäftigenden letzten Schwangerschaftszeit: das Syncytium, mütterlicher oder fetaler Herkunft?

Ich glaube, dass eine objektive Berücksichtigung der ermittelten Tatschen mit allem Nachdruck für eine vom mütterlichen Organismus unabhängige Herkunft spricht. Eine derartige elektive Fähigkeit fehlt zum Beispiel dem mütterlichen Endothel, das noch Pfannenstiel in seiner letzten hervorragenden Arbeit als Matrix des Syncytiums anspricht. Ebenso steht es mit der enormen phagocytären Eigenschaft desselben, die ebenfalls dem Endothel abgeht.

Selbstredend kann eine derartige Argumentation niemals beweisend sein, denn es besteht ja die Möglichkeit, dass die Schwangerschaft und vor allem die Verpflanzung einer Zellart auf einen fremden Untergrund (Zottenstroma) auch den Chemismus der Zellen zu ändern vermag. Das Natürliche bleibt aber zunächst immer für zwei biologisch völlig differente Zellarten, die gleichzeitig neben einander bestehen, eine verschiedene Herkunft anzunehmen.

Wenn wir noch einmal die mit Hilfe der biologischen Methode im vorstehender Arbeit gewonnenen Ergebnisse überblicken, so glauben wir mit ihrer Hilfe in der Physiologie der Beziehungen von Mutter, Kind und Fruchtanhängen einen kleinen Schritt vorwärts getan zu haben, wenn auch die Zahl der noch ungelösten Probleme hierdurch vielleicht gewachsen ist, da jede Entscheidung neue Fragen weckt. —

Wenn man nun heutzutage sich der sogenannten biologischen Forschung bedient und auf Grund derselben gewisse Tatsachen als physiologisch bewiesen annimmt, so bedarf es einer Art Rechtfertigung hierfür. Gerade in den Kreisen, welche diesem neuen Forschungsgebiete ferne stehen, hört man immer wieder die Ansicht äussern, dass es sich hierbei um eine Methode handle, welche, vielfach angefochten, ihre Existenzberechtigung gewissermassen erst in Zukunft beweisen müsse. Diese Ansicht ist vor allem durch äusserst heftige Polemiken gefestigt worden, welche in Zeitschriften von den Vertretern und Gegnern der Ehrlichschen Schule ausgefochten wurden. Ich möchte nun noch einmal hervorheben, dass diese Differenzen sich auf rein theoretischem Gebiete bewegen, mit den biologischen Reaktionen als solchen aber auch nicht das mindeste gemein haben. Der Wert derselben als chemische Reaktion ist von keinem Sachverständigen bestritten worden. Es ist daher berechtigt, die mit Hülfe dieser Reaktionen in ihrem Zusammenhang erforschten Erscheinungen als physiologische Tatsachen zu bezeichnen.

Zum Schluss danke ich meinem verehrten Chef, Herrn Professor Hofmeier, für seine gütige Unterstützung bei dieser Arbeit, Herrn Professor Hess für die Erlaubnis, im biologischen Laboratorium der Augenklinik zu arbeiten. Zu besonderm Danke bin ich Herrn Privatdozenten Dr. Römer hierselbst verpflichtet, der mich in die biologische Forschung eingeführt hat und auch bei Anfertigung dieser Arbeit in der freundschaftlichsten Weise mit seinem Rate unterstützte.

Literaturangabe.

Eine genaue Literaturübersicht der zahllosen Arbeiten über Immunität, biologische Forschung u. s. w. ist unter anderem bei Aschoff zu finden. Ich beschränke mich auf die Wiedergabe der im vorigen benutzten Arbeiten und zitiere meistens nur die letzte Arbeit jedes Autors, welche zur Ergänzung der Literatur ausreicht.

Ahlfeld, Lehrbuch der Geburtshülfe.

Aschoff, Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Jena 1902.

Ascoli, Passiert Eiweiss die placentare Scheidewand? Zitiert bei Kreidl und Mandl.

Baumgarten, Die Hämolysine vom Gesichtspunkt osmotischer Störungen betrachtet. Festschr. f. Jaffé 1901.

v. Behring, Diphtherie. Bibliothek v. Koler-Schjerning, Bd. 2.

Bonnet, Weitere Mitteilungen über Embryotrophe, Deutsche Med. Wochenschrift No. 30.

Ders. Beiträge zur Embryologie des Hundes, zweite Fortsetzung. Wiesbaden 1902.

Ders. Über Syncytien, Plasmodien und Symplasma. Monatsschrift f. Geb. u. Gyn., Bd. 18.

Bumm, Über die Entwicklung der menschlichen Placenta. Sitzungsber. D. phys. med. Gesellsch. Würzburg 1891.

Ders. Über die Entwicklung des mütterl. Blutkreislaufes. Arch. f. Gyn. Bd. 43.

Ders. Grundriss zum Studium der Geburtshülfe. Wiesbaden 1902.

Dieudonné, Immunität und Immunisierung. Würzb. Abhandl. Bd. 1.

Döderlein, Vergleichende Untersuchungen über Fruchtwasser und fetalen Stoffwechsel. Arch. f. Gyn. Bd. 37.

Dührssen, Über Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht. Verh. d. Deutsch. Gesellsch. f. Gyn. 2.

v. Dungern, Die Antikörper. Jena 1903.

Ehrlich, siehe Aschoff.

Fehling, Das Dasein vor der Geburt, 1887.

Ders. Beiträge zur Physiologie des placentaren Stoffverkehrs. Arch. f. Gyn. Bd. 11.

Ders. Über die Beziehungen des Schwangernblutes und des Fruchtwassers. Verhandl. d. Deutsch. Gesellsch. f. Gyn. 1.

v. Franqué, Zur Kenntnis der Amnionanomalien. Monatsschr. f. Geb. Bd. 6.

Füth, siehe Krönig.

Gönner, Das Fruchtwasser, Winckels Handbuch der Geburtshülfe. Wiesbaden 1903.

Ders. Die Ernährung und der Stoffwechsel des Fetus. Ibid.

Gürber, Zur Kenntnis der Chemie und Physiologie des Blutserums. Festschrift für A. Fick 1899.

Gusserow, Zur Lehre vom Stoffwechsel des Fetus. Archiv f. Gyn. Bd. 3.

Ders. Zur Lehre vom Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht. Arch. B. 13.

Halban, Agglutinationsversuche mit mütterlichem und kindlichem Blut. Wiener klin. Wochenschr. 1900, No. 24.

Ders. und Landsteiner, Über Unterschiede des fetalen und mütterlichen Blutserums. Münchn. med. Wochenschr. 1902, No. 12.

Hofmeier, Beitrag zur Lehre vom Stoffwechsel des Neugeborenen und seine Beeinflussung durch die Narkose der Kreissenden. Virch. Arch. Bd. 89.

Ders. Beiträge zur Anatomie und Entwicklung der menschlichen Placenta. Zeitschr. f. Geb. Bd. 35.

Ders. und Benkisser, Beiträge zur Anatomie des schwangeren und kreissenden Uterus. Stuttgart 1886.

Hotz, Über das Epithel des Amnion. Bern 1878.

Köppe, Physikalische Chemie. Wien 1900.

Kolster, Über die Embryotrophe placentarer Säuger. Anat. Hefte 59, 1901.

Ders. Weitere Beiträge zur Kenntnis der Embryotrophe bei Indeciduaten. Anat. Hefte 1902.

Ders. Zur Kenntnis der Embryotrophe beim Vorhandensein einer Decidua Capsularis. Anat. Hefte 1903.

Kreidl und Mandl, Exper. Beiträge zur Physiol. des Stoffaustausches u. s. w. Zentralbl. f. Physiol. B. 17, No. 11.

Krönig und Füth, Vergleichende Untersuchungen über den osmotischen Druck im mütterl. und kindl. Blute. Monatsschr. f. Geb. 1901.

Liepmann, Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Gyn. zu Würzburg, ferner Deutsche med. Wochenschr. 1902 u. 1903.

Martin-Ruge, Über das Verhalten des Harns und der Nieren Neugeborener. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Frauenkrankh. 1876.

Mathes, Was leistet die Methode der Gefrierungsbestimmung? Monatsschrift Bd. 16.

Morgenroth, Toxine und Toxoide. Eulenb. Realencykl. Bd. 8.

Moro und Hamburger, Über eine neue Reaktion der Menschenmilch. Wiener klin. Wochenschr. 1902.

Nagel, Beitrag zur Lehre von der Herkunft des Fruchtwassers. Arch. Bd. 38.

Neisser und Wechsberg, Über das Staphylotoxin, Zeitsch. f. Hygiene, Band 36.

Olshausen-Veit, Lehrbuch der Geburtshülfe. Bonn 1899.

Overton, Studien über die Narkose. Fischer, Jena.

Opitz, Zur Biochemie der Schwangerschaft. Deutsch. med. Wochenschr. 1903, No. 24.

Pfannenstiel, in Winckels Handbuch der Geburtshülfe, Anatomie der Schwangerschaft.

Pfeifer, siehe Aschoff.

Prochownick, Beiträge zur Lehre vom Fruchtwasser und seiner Entstehung. Arch. f. Gyn. Bd. 11.

Ransom, Die Verteilung von Tetanusgift und Tetanusantitoxin im lebenden tierischen Körper. Berl. Klin. Wochenschr. 1901.

Römer (Marburg), Untersuchung über die intra- und extrauterine Antitoxinübertragung von der Mutter auf ihre Descendenten. Berl. Klin. Wochenschr. 1901.

Römer P. (Würzburg), Experimentelle Untersuchungen über Abrin-Immunität. Arch. f. Ophthalm. 1901, Bd. 52.

Ders. Der gegenwärtige Stand der Immunitätsforschung. Deutsche med. Wochenschr. 1901, No. 32.

v. Rosthorn, Die Veränderungen im Organismus während der Schwangerschaft. v. Winckels Handbuch der Geburtshülfe.

Ruge P., siehe Martin.

Runge, Lehrbuch der Geburtshülfe.

Ders. Einfluss einiger Veränderungen des mütterlichen Blutes u. s. w. Arch. f. exp. Pathol. X. 1879.

Rostoski, Über den Wert der Präzipitine. Münch. med. Wochenschr. 1902.

Sachs, Über Differenzen der Blutbeschaffenheit in verschiedenen Lebensaltern. Zentrabl. f. Bakteriol., Bd. 34, No. 7.

Schaller, Über Phloridzindiabetes Schwangerer, Kreissender und Neugeborener. Arch. f. Gynäk., Bd. 57.

Schatz, Zur Frage über die Quelle des Fruchtwassers. Gyn. Sektion der Bresl. Naturf. Vers. ref. Arch. f. Gyn., Bd. 7, S. 336.

Schröder R., Untersuchungen über die Beschaffenheit des Blutes von Schwangeren u. s. w. I. D. Basel 1890.

Schröder (Bonn), Über Blutdruck u. Gefrierpunktsbestimmung bei Eklampsie. Verhandl. d. Deutsch. Gesellsch. f. Gyn. 9.

Schumacher, Beitrag zur Frage des Übergangs der im Serum Gesunder und Typhuskranker enth. Agglutin. auf das Kind. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36.

Schütze, Biol. Verfahren zur Differenz der Eiweissstoffe verschiedener Milcharten. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36.

Sinety, Recherches sur la mamelle des nouveau-nés. Arch. de Physiol., siehe v. Rosthorn.

Stöhr, Lehrbuch der Histologie. Jena 1903.

Uhlenhut, Eine Methode zur Unterscheidung der verschiedenen Blutarten. Deutsche med. Wochenschr. 1901, S. 82, 260, 499.

J. Veit, Physiologie der Schwangerschaft in P. Müllers Handbuch der Geburtshülfe.

Ders. und R. Scholten, Syncytiolyse und Hämolyse. Zeitschr. f. Geb., Band 49.

Werth, Physiologie der Geburt in P. Müllers Handbuch.

v. Winckel, Lehrbuch der Geburtshülfe. 2. Aufl.

Ders. Handbuch der Geburtshülfe 1903. Erster Teil.

Weichardt, Über die Ätiologie der Eklampsie. Zeitschr. f. Geb., Bd. 50, H. 1.

Weigert, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie. 4. Jahrg. 1897.

Zangemeister und Meissl, Vergl. Untersuchungen über mütterliches, kindliches Blut und Fruchtwasser. Münch. med. Wochenschr. 1903, No. 16.

Zweifel, Lehrbuch der Geburtshülfe.

Ders. Die Respiration des Fetus. Arch. f. Gyn., Bd. 9.

Zuntz und Cohnstein, Pflügers Archiv, Bd. 34 cf. Ahlfeld.